

UNIVERSITÉ DE CLERMONT
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970

N

6 E

THESES

pour le

DOCTORAT en PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Joële COUQUELET - BOCHTER

(Pharmacien)

Ancien Interne des Hôpitaux de Clermont

Licenciée-ès-Sciences

née le 12 août 1939 à l'Isle-sur-le-Doubs (Doubs)

Présentées et soutenues publiquement le 1er juillet 1970.

1ère THESE : ACIDE GLYOXYLIQUE ET AMINO-ALCOYLATION
SELON MANNICH : VOIE D'ACCES A DES AMINO-
ACIDES ET A DES OLIDES D'INTERET BIOLOGIQUE.

2e THESE : ANTIMITOTIQUES EXTRAITS DES VEGETAUX
SUPERIEURS.

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres de Jury : M. POURRAT, Professeur
M. BASTIDE, Professeur
M. CLUZEL, Professeur

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1970)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE CLERMONT

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970

N

THESES

pour le

DOCTORAT en PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Joële COUQUELET - BOCHTER

(Pharmacien)

Ancien Interne des Hôpitaux de Clermont

Licenciée-ès-Sciences

née le 12 août 1939 à l'Isle-sur-le-Doubs (Doubs)

Présentées et soutenues publiquement le 1er juillet 1970.

1ère THESE : ACIDE GLYOXYLIQUE ET AMINO-ALCOYLATION
SELON MANNICH : VOIE D'ACCES A DES AMINO-
ACIDES ET A DES OLIDES D'INTERET BIOLOGIQUE.

2e THESE : ANTIMITOTIQUES EXTRAITS DES VEGETAUX
SUPERIEURS.

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres de Jury : M. POURRAT, Professeur

M. BASTIDE, Professeur

M. CLUZEL, Professeur

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1970)

UNIVERSITE

DE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE et de PHARMACIE

CLERMONT

Doyen : G. MEYNIEL

Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET - MM. BUREAU,
M. POMMÉ - M. WILLEMIN-CLOG

I - Professeurs Titulaires.

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	Chimie Biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGER	Chimie Analytique
BERGERON	Pathologie Médicale
COULET	Botanique et Microbiologie
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DAUPHIN	Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHENE-MARULLAZ	Pharmacologie
FEBVRE	Pharmacie Galénique
Mme GAILLARD	Physique Pharmaceutique
MM. GERMAIN	Clinique Chirurgicale B
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Sémiologie Médicale
LATAIX	Pathologie Chirurgicale
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
POURRAT	Matière Médicale
Melle RAMPON	Thérapeutique
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLot	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	Pharmacie Chimique
TURCHINI	Histologie et Embryologie
VAURS	Bactériologie et Hygiène

II - Professeurs Titulaires à Titre Personnel.

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du Travail
VIALLET	Electro-Radiologie

III - Professeurs sans chaire

Mle. CHATONIER

MM. CLUZEL

MENUT

PIGNIDE

Mme POURRAT

Chimie Minérale et Minéralogie

Bactériologie

Pédiatrie et Puériculture

Médecine Générale

Matière Médicale

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

MM. AIACHE (Délégué)

ANDRAUD

BAGUET

BOUCHER

BOURDEIX

BOYER (Délégué)

CONSTANTIN

COUQUELET

GAILLARD DE COLLOGNY

GENTOU

GUILLOT (Délégué)

MALET

MARCHEIX

Mme MOINADE

PERI

Mme PETIT

PLAGNE

RAYNAUD

SOLE

VENRIES de LAGUILLAUMIE

Pharmacie Galénique

Toxicologie

Thérapeutique, réanimation Médicale

Physiologie

Chirurgie Générale

Chimie biologique et Pharmacodynamie

Anesthésiologie

Pharmacie Chimique

Oto-Rhino Laryngologie

Biochimie Médicale

Botanique et Microbiologie

Histologie, Embryologie, Cytogénétique

Médecine Interne

Médecine Générale et Thérapeutique

Stomatologie

Chimie Analytique

Cancérologie Clinique

Pédiatrie

Ophtalmologie

Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER

HOUDARD

JANNY

RENARD

TOURNILHAC

Orthopédie

Chirurgie Générale

Neuro-Chirurgie

Pneumo-Phtisiologie

Neurologie et Psychiatrie

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération du 6 Juin 1956).



A mon mari, Monsieur le Professeur Agrégé

Jacques COUQUELET

*Il nous a guidé pas à pas au cours de l'élaboration
de ce travail ;*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre plus profond
attachement et de notre vive reconnaissance.*

A mes parents

*en témoignage de reconnaissance et
d'affection profonde.*

A mon fils Joël

A ma famille

A mes amis.

A notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Pierre TRONCHE

Professeur de Pharmacie Chimique

Diplômé d'E.S. d'Ophtalmologie

Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire, nous prodiguant son précieux enseignement. Son vif esprit scientifique et sa grande bienveillance ont sans cesse suivi et encouragé nos recherches.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments de profonde gratitude.

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Henri POURRAT

Professeur de Matière Médicale

Chevalier des Palmes Académiques

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

*dont l'érudition et les qualités pédagogiques ont
toujours suscité notre admiration ; il a bien voulu
nous confier notre deuxième sujet de thèse ; nous
tenons à l'assurer de notre respectueuse gratitude.*

Monsieur le Professeur Pierre BASTIDE

Professeur de Chimie Biologique et de Pharmacodynamie

Pharmacien des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

*Nous le remercions de l'intérêt qu'il a porté à ce
travail entrepris dans le cadre de recherches aux-
quelles participe son laboratoire.*

Monsieur le Professeur Roger CLUZEL

Professeur de Bactériologie

Biologiste des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

*Nous le remercions de la précieuse contribution
qu'il a apportée à ce travail dans le cadre de nos
recherches communes.*

A Monsieur le Professeur Maurice COULET

Assesseur de Monsieur le Doyen

Professeur de Botanique et de Microbiologie

Biologiste des Hôpitaux

Officier des Palmes Académiques

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

*Dont l'entrain et la compétence nous ont
permis d'accomplir deux fructueuses années
d'Internat.*

A tous nos Maîtres et Professeurs

Hommage de profonde reconnaissance.

A Madame Marie-Claude TOURNAIRE

*Dont l'aide précieuse a contribué à la réalisation
de ce travail ; qu'elle trouve ici l'expression de
nos vifs remerciements.*

*A tous les membres du Laboratoire de
Pharmacie Chimique*

Avec nos remerciements et notre amitié.

*Nous remercions vivement la Société FERLUX
pour l'aide efficace qu'elle nous a apportée dans
l'élaboration de ce travail.*

**ACIDE GLYOXYLIQUE ET AMINO ALCOYLATION
SELON MANNICH :**

**VOIE D'ACCES A DES AMINO-ACIDES ET
A DES OLIDES D'INTERET BIOLOGIQUE.**

INTRODUCTION

Ce travail s'inscrit dans le cadre de préoccupations communes à plusieurs laboratoires de notre Faculté s'intéressant à la Chimie Thérapeutique. Le souci de préparer des molécules nouvelles à visée thérapeutique nous a amenés à nous intéresser à une famille chimique riche en activités médicamenteuses : la famille des bases de Mannich, et plus particulièrement des β -amino-cétones. Plusieurs d'entre nous avaient d'ailleurs effectué des recherches dans ce domaine et découvert certaines activités intéressantes.

L'idée d'utiliser, dans la condensation de Mannich, l'acide glyoxylique à la place du formaldéhyde n'avait, jusqu'à ces dernières années, suscité que peu d'intérêt de la part des chimistes. Cette modification est cependant de nature à séduire le pharmacochimiste, car elle peut conduire à des molécules d'intérêt biologique : elle permet en effet de greffer un groupement α -amino-acide sur un support actif, cétonique par exemple.

Nous avons donc pensé qu'il serait intéressant d'accéder à de telles molécules en utilisant comme matières premières diverses méthylcétones aromatiques ou hétérocycliques.

D'autre part nous pensions que les composés ainsi obtenus pourraient, moyennant des transformations relativement simples, se cycliser en olides α -aminés. Ces substances, peu étudiées et difficiles à préparer par ailleurs, devaient nous permettre d'élargir notre connaissance des composés lactoniques auxquels notre équipe consacre une grande part de ses recherches.

La première partie de notre travail comporte une revue bibliographique où sont envisagés successivement les généralités sur la réaction d'aminométhylation, les propriétés pharmacologiques des bases de Mannich, les différents aspects de la réaction d'aminométhylation au départ des cétones et les principaux renseignements sur l'acide glyoxylique.

Dans une deuxième partie, nous exposons nos travaux personnels qui comprennent trois sortes d'études :

- une étude chimique, où nous décrivons la synthèse de deux séries de composés : acides amino- 2 acyl- 3 propioniques et amino-2 aryl-4 butanolides-4.

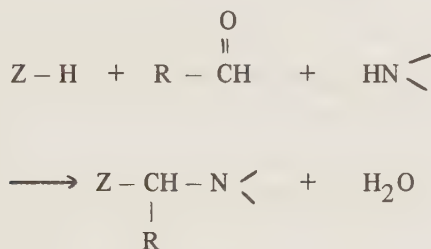
- une étude des structures où nous commentons les spectres ultraviolets et infrarouges des composés préparés.

- une étude biologique, consacrée à des recherches pharmacodynamiques, bactériologiques et biochimiques.

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

I - GENERALITES SUR L'AMINO-ALCOYLATION

La réaction d'amino-alcoylation, ou « Réaction de MANNICH », prise dans sa forme la plus générale est une condensation de type dissymétrique entre une molécule d'aldéhyde et, d'une part un composé à hydrogène mobile, d'autre part une amine primaire ou secondaire :



Ce genre de condensation permet d'introduire dans une molécule, à la place d'un hydrogène activé, un groupement amino-méthyle, substitué ou non.

L'étude de cette réaction a été abordée à la fin du siècle dernier. Depuis plus d'un demi-siècle, elle a suscité, en raison de son intérêt, de très nombreux travaux. Parmi les pionniers, c'est Louis HENRY (118), (119) qui, le premier, réalisa l'amino-méthylation du nitro-méthane, à l'aide de formol et de diéthylamine.

Par ailleurs, TOLLENS (232), (256), ainsi que PETRENKO-KRITSCHENKO (194), (195), (196), (197) furent les premiers à mettre en évidence la possibilité d'amino-alcoylation des cétones par le formaldéhyde en présence de chlorure d'ammonium.

Mais c'est surtout à Carl MANNICH, Professeur de Chimie Pharmaceutique à Göttingen, que revient le mérite d'avoir mis en évidence le caractère très général de cette réaction et les perspectives qu'elle ouvre dans le domaine de la synthèse chimique, (158), (166). C'est pour cette raison que les amino-alcoylations, et notamment les aminométhylations, sont connues sous le nom générique de « réaction de MANNICH ».

Le champ d'utilisation de cette réaction est très étendu à l'heure actuelle, et il n'est pas possible d'en donner ici une bibliographie exhaustive, mais on trouvera des renseignements très complets dans les mises au point de BLICKE (22) en 1942, de MERZ (174) en 1956, de REICHERT (212) en 1959, de HELLMANN et OPITZ (114) en 1960, ainsi que dans la revue de MIOCQUE (176) en 1969.

Compte tenu de sa définition, on peut envisager dans la réaction d' amino-alcoylation trois paramètres différents :

- 1 - Le composé carbonylé, qui constitue le pivot de la réaction.
- 2 - Le composé aminé qui, très fréquemment, est représenté par une molécule d'amine secondaire.
- 3 - Le composé à hydrogène mobile qui peut être de nature très variée, cet hydrogène étant porté par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou encore, par un carbone activé par des effets électroniques variables.

A - COMPOSE CARBONYLE :

Le composé carbonylé le plus souvent étudié, parce que le plus réactif, est le formaldéhyde.

La réaction porte alors, dans ce cas particulier, le nom d'« aminométhylation ».

Le formaldéhyde est utilisé soit sous forme de solution aqueuse, soit sous forme de trioxyméthylène.

Tout autre aldéhyde peut être employé en lieu et place du formaldéhyde ; ainsi on a pu utiliser l'éthanal, le benzaldéhyde ou même des aldéhydes plus complexes tels le chloral, le glyoxal, l'aldéhyde succinique (218), l'acide glyoxylique (19), (20), (160). Cependant les réactions avec ces derniers composés restent encore peu étudiés à l'heure actuelle.

B - COMPOSE AMINE :

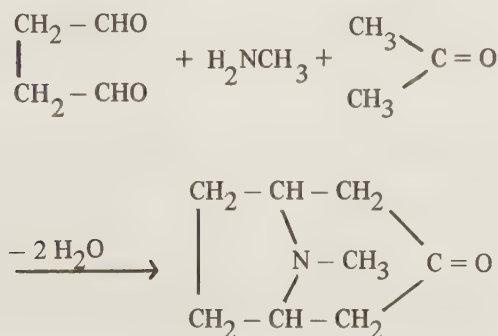
D'une manière générale, on peut dire que les amines secondaires réagissent bien dans la plupart des cas et conduisent au produit escompté avec de bons rendements ; elles n'offrent en effet qu'une seule possibilité de substitution.

Les amines secondaires les plus utilisées dans la réaction de MAN-NICH sont la diméthylamine, la diéthylamine et, parmi les amines cycliques, la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine.

Des amines plus complexes ont également été signalées par différents auteurs, telles la bis - [chloro-2 éthyl] amine (269), la diméthyl-2, 6 morpholine (136), et l'aza-3 bicyclo [3, 2, 1] - octane (202).

Les amines primaires et l'ammoniac offrent des possibilités plus limitées, car elles conduisent le plus souvent à des poly-substitutions ; ce pendant ces réactions peuvent parfois être mises à profit, notamment pour effectuer certaines cyclisations intéressantes.

Ainsi la condensation de l'aldéhyde succinique avec la méthylamine et la propanone, qui réagit par deux H mobiles symétriques, se déroule à la température ordinaire et conduit à la tropanone (218) :



C - COMPOSE A HYDROGENE MOBILE :

Suivant la nature de l'atome porteur de l'hydrogène mobile, on peut distinguer plusieurs types d'aminoalcoylations :

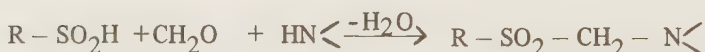
a) les aminoalcoylations à l'oxygène : les réactifs les plus employés sont les alcools ; en particulier, les alcools primaires réagissent à froid avec le formaldéhyde et les amines secondaires pour conduire à des alco-xyméthylamines (157) :



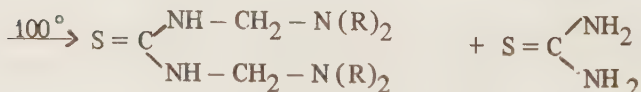
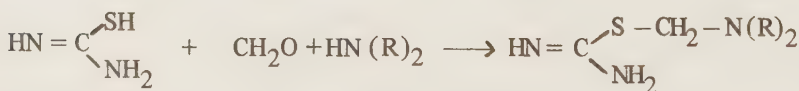
La réaction est applicable à des polyols comme le glycérol.

b) les aminoalcoylations au soufre : la réaction d' aminoalcoylation peut être appliquée à divers composés soufrés : thiols, thiophénols, dérivés de l'acide sulfureux, acides sulfiniques, thiourée ...

Ainsi les acides sulfiniques conduisent à des sulfones α -aminées (34) :

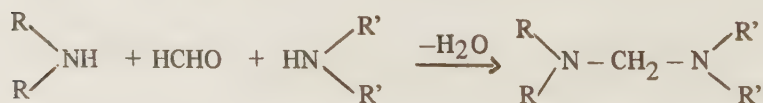


La thiourée, à basse température, conduit à un dérivé monosubstitué au soufre. Par chauffage, il y a transposition du groupement aminométhyle et l'on obtient un dérivé N, N' disubstitué (28) :

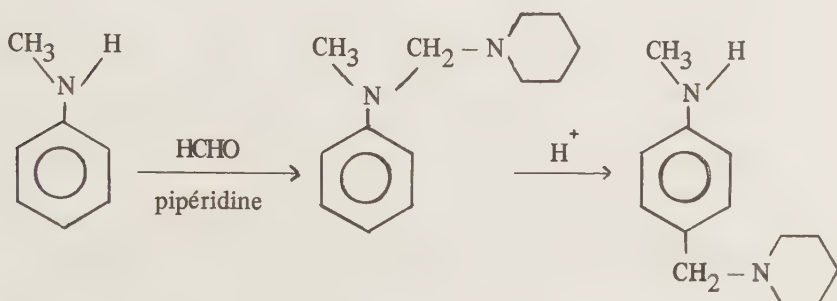


c) les aminoalcoylations à l'azote : toutes les molécules comportant un groupement NH acide sont susceptibles de se prêter à la réaction d' aminoalcoylation.

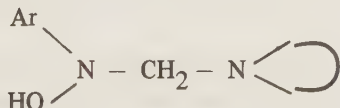
Les amines conduisent à des diamines dissymétriques, souvent fragiles, surtout en milieu acide :



GAUTIER et MIOCQUE (90) ayant ainsi réalisé une amino-méthylation de la N-méthylaniline, ont observé que le produit N-aminométhylé obtenu se transforme par simple chauffage en milieu acide en un isomère substitué au noyau :



Les arylhydroxylamines se condensent avec le formaldéhyde et les amines secondaires cycliques (116) et conduisent à des dérivés du type :

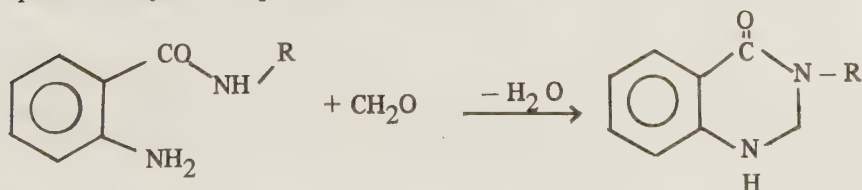


Les acides hydroxamiques peuvent se condenser de la même manière (116).

La N-aminoalcoylation est également applicable à diverses structures apparentées aux amides.

On connaît de nombreuses bases de Mannich à l'azote dérivées de carbonamides.

Il est intéressant de noter que les amides de l'acide anthranilique peuvent se cycliser en présence de formaldéhyde (117).



Ainsi, avec $R = C_6H_5$, on obtient une quinazolinone substituée avec un rendement de 96 %.

L'amide anthranilique joue ici le double rôle de composé à hydrogène mobile et d'amine.

L'urée, la thiourée et leurs dérivés se prêtent bien aux réactions d'aminocoxylation.

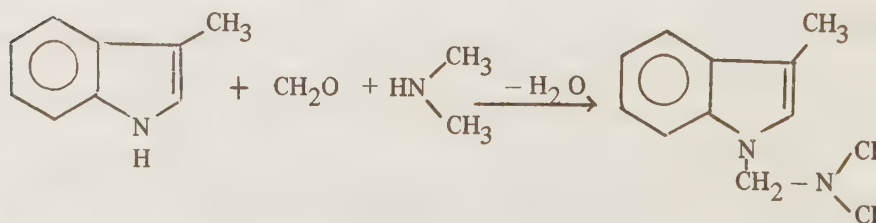
Il en est de même des sulfonamides, à condition toutefois de choisir comme réactifs des amines secondaires cycliques (117):

Parmi les imides, nous citerons la condensation du phthalimide avec les amines primaires ou secondaires, qui conduit à des dérivés cristallisés utilisables pour identifier les amines (108).

La réaction d'aminocoxylation a été appliquée également à d'autres structures amidées cycliques telles que barbituriques et hydantoïnes (212).

Enfin tous les hétérocycles comportant un azote porteur d'un hydrogène à caractère acide peuvent se prêter à cette réaction, en prenant toutefois la précaution de bloquer par des substituants appropriés les positions réactives susceptibles de conduire à des dérivés aminoalcoylés au carbone.

Ainsi les dérivés de l'indole substitués en 3 donnent des bases de Mannich à l'azote : avec le formaldéhyde et la diméthylamine, le méthyl-3 indole conduit au dérivé N-amino-méthylé avec un rendement de 71 % (241).



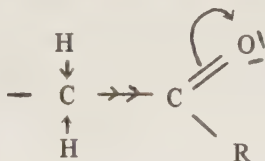
Parmi les autres hétérocycles de ce type, citons : le pyrrole, le carbazole, le benzimidazole, le pyrazole, le benzotriazole, la pyrrolidinone, la benzoxazolone, la quinazolone, la pyridazone ...

d) les aminoalcoylations au carbone : c'est le domaine le plus exploré de la réaction de MANNICH ; les produits formés sont généralement stables et de nombreuses séries chimiques se prêtent à cette transformation.

Mis à part le cas des alcynes et celui des composés aromatiques ou hétérocycliques, les substances possédant un ou plusieurs hydrogènes mobiles fixés sur un atome de carbone comportent généralement une ou plusieurs fonctions activantes en α de ce carbone.

Ces fonctions activantes sont le plus souvent des groupements attracteurs d'électrons tels que $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-$, $\text{C}\equiv\text{N}$ ou NO_2

Ainsi le carbone en α d'un carbonyle est soumis à un effet attracteur d'électrons suffisant pour relâcher sa liaison avec les hydrogènes qu'il porte, ce qui explique la mobilité de ces hydrogènes :



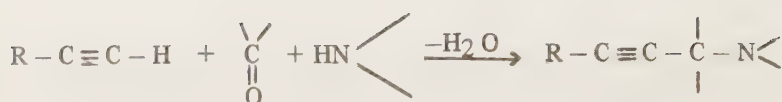
Nous envisagerons successivement les réactions d' aminoalcoylation sur un carbone aliphatique, puis sur un carbone aromatique ou faisant partie d'un hétérocycle sensible.

1) C-aminoalcoylation en série aliphatique :

Les hydrocarbures acétyléniques vrais du type $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ présentent un atome d'hydrogène particulièrement mobile puisqu'il est susceptible d'être remplacé facilement par un métal.

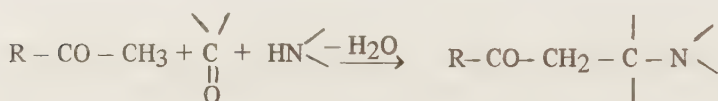
Cette acidité des alcynes semble pouvoir s'expliquer par le fait que l'hydrogène est lié au carbone par une orbitale sp ; or l'augmentation du caractère s des orbitales hybrides accroît généralement la stabilité d'un doublet électronique libre dans l'orbitale.

La réaction de MANNICH pourra donc s'appliquer aux alcynes ; elle conduit à des amines tertiaires acétyléniques :



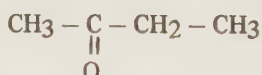
Ainsi le phénylacétylène et ses dérivés réagissent aisément avec le formaldéhyde et les amines secondaires (161).

Parmi les dérivés carbonylés, ce sont les *cétones* qui sont le plus largement utilisées dans les réactions d'aminocoxylation ; elles donnent naissance aux β - amino-cétones, selon le schéma :



Avec les cétones aliphatiques se pose le problème de l'orientation de la réaction ; ces cétones offrent généralement deux sites d'action possibles et les résultats de cette compétition sont variables selon les cas (128).

Ainsi l'aminométhylation de la méthyléthylcétone se fait sur le carbone le plus substitué :



Avec la méthylisopropylcétone, l'oxyde de mésityle ou les méthylcyclanones, elle affecte au contraire le carbone le moins substitué.

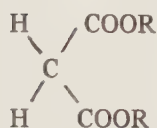
Dans certains cas enfin, c'est le mélange des deux isomères possibles qui se forme.

L'aminocoxylation des *aldéhydes* est également réalisable dans certains cas, mais elle a été moins étudiée.

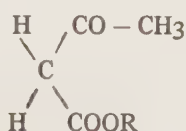
Enfin l'aminométhylation de certaines *quinones* est également à ranger dans ce type de réaction.

Les acides, esters et nitriles présentent également un hydrogène activité en α du groupement fonctionnel, mais cette activation n'est pas

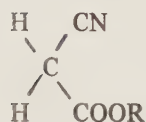
suffisante en général ; pour que la réaction de MANNICH se déroule de manière satisfaisante il faut que vienne s'ajouter un second effet attracteur comme dans les structures suivantes :



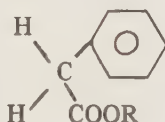
Maloniques



Acétylacétiques



Cyanacétiques



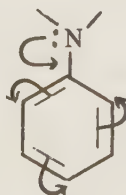
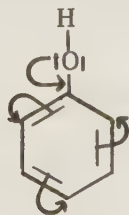
Phénylacétiques

Les dérivés nitrés aliphatiques donnent également de bons résultats.

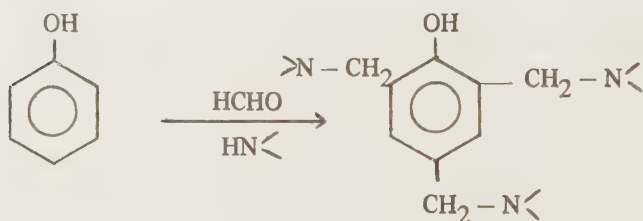
Signalons encore dans ce groupe des composés hétérocycliques méthylés en α tels l' α -picoline, dont le groupement méthyle présente une réactivité suffisante pour intervenir dans une réaction de MANNICH (251).

2) C - aminoalcoylation en série aromatique ou hétérocyclique :

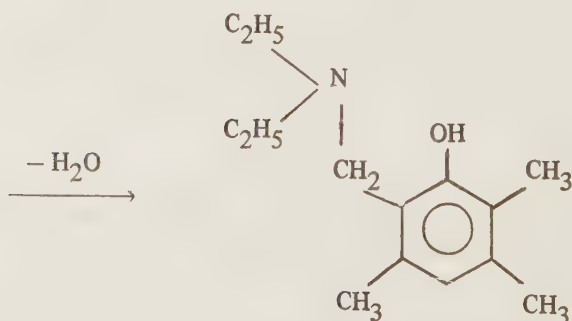
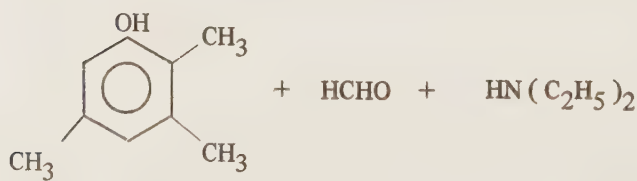
En série aromatique, nous retiendrons l'aminoalcoylation des phénols et des amines : ces deux noyaux sont en effet sensibilisés aux attaques électrophiles par l'effet donneur + M de l'oxygène ou de l'azote du groupement fonctionnel tendant à polariser les positions ortho et para :



Avec les *phénols*, l'aminoalcoylation se fait préférentiellement en ortho, mais si les autres positions ne sont pas occupées, il y a souvent polysubstitution ; ainsi le phénol lui-même conduit très facilement à des dérivés trisubstitués :



Par contre le triméthyl-2, 3, 5 phénol conduit au dérivé monosubstitué avec d'excellents rendements (44) :



De très nombreux phénols ont été soumis à la réaction de MANNICH : mono et polyphénols, appartenant à la série benzénique ou de structure polycyclique (114).

Le Naphtol β conduit à des dérivés substitués en position 1 avec de très bons rendements.

L'aminocoalcoylation des *arylamines* a été bien moins étudiée que celle des phénols, et cependant leur réactivité est comparable. Ici encore, ce sont les amines condensées du type naphtylamine qui donnent les meilleurs résultats (252).

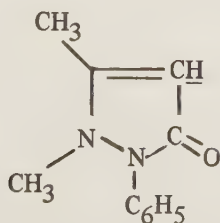
Certains *hétérocycles* dits « sensibles » présentent une aromaticité suffisante pour réagir dans beaucoup de cas comme les noyaux aromatiques activés.

Parmi les hétérocycles azotés, nous citerons le pyrrole qui peut subir une mono, puis une disubstitution sur les sommets α et α' ; l'indole se laisse facilement aminométhyliser en position 3 :



Le pyrazole et ses dérivés ont été également étudiés.

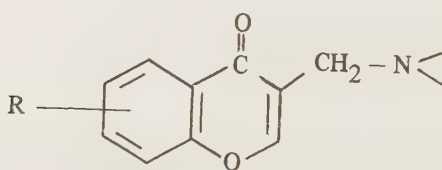
Rappelons que c'est à partir de travaux portant sur l'antipyrine que MANNICH entreprit en 1917 une série d'études systématiques qui définit et codifia les réactions d'aminométhylation :



Le thiophène et certains dérivés du thiazole peuvent également se prêter à cette réaction.

Par contre l'aminolcoylation est plus délicate dans la série des hétérocycles oxygénés.

Cependant les chromones peuvent conduire à des dérivés aminométhylés en position 3 (270) :



II - LES BASES DE MANNICH EN CHIMIE

THERAPEUTIQUE.

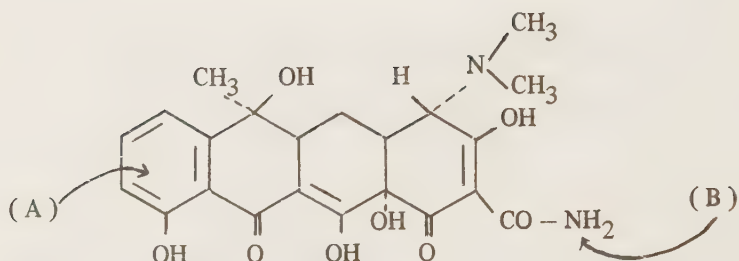
Dès leur apparition, il semble que les bases de MANNICH aient été destinées par leur inventeur lui-même à des applications thérapeutiques. On trouve en effet mention de celles-ci dès le début du siècle, à une époque qui correspond sensiblement à l'apparition des premiers anesthésiques locaux de synthèse. Aujourd'hui, les bases de MANNICH se rencontrent dans tous les domaines de la Chimie Thérapeutique : aussi proposons-nous d'envisager successivement : la solubilisation d'une substance médicamenteuse par aminométhylation, la revue des différentes propriétés chimiothérapiques et pharmacodynamiques des bases de MANNICH et pour terminer, le rôle de ces composés dans l'accès à d'autres molécules actives.

A) INTRODUCTION D'UNE COPULE HYDROPHILE DANS UN MEDICAMENT

Malgré son intérêt, cette opération semble avoir peu tenté les pharmaco-chimistes. Nous ne retiendrons que deux exemples : la tétracycline et le rutoside.

La réaction de MANNICH permet d'introduire dans la molécule de *tétracycline* une nouvelle fonction amine et d'obtenir des dérivés utilisables par voie parentérale.

Les premières études structurales faisaient état d'une amino-méthylation sur le noyau phénolique (A), mais une étude ultérieure (176) a établi que la substitution porterait en réalité sur la fonction amide (B).



La molécule du rutoside a été soumise au cours des vingt dernières années à divers procédés de solubilisation pour obtenir des préparations injectables. L'un de ceux-ci (35) utilise précisément l'aminométhylation par le formol et la morpholine, en milieu neutre ou basique. La structure du composé formé est celle d'un dérivé monosubstitué, mais il persiste des traces de dérivé disubstitué.

B) LES BASES DE MANNICH A ACTIVITE THERAPEUTIQUE

Si les études approfondies ont surtout porté sur certains domaines : chimiothérapie, anesthésie locale, inflammation, système nerveux central, des examens de triage ont été réalisés aujourd'hui à l'aide de tous les tests dont peuvent disposer les pharmacologues, et comprenant notamment la recherche des effets endocriniens, métaboliques, cardio-vasculaires, (229), pour ne citer que ceux-ci.

Nous aurons l'occasion de revenir à plusieurs reprises sur la toxicité des bases de MANNICH. Bien que celle-ci soit liée pour une part à la nature de la molécule de base aminométhylée, la plupart des composés sont relativement peu toxiques.

a) *Activité Chimiothérapique :*

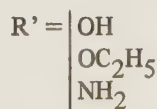
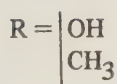
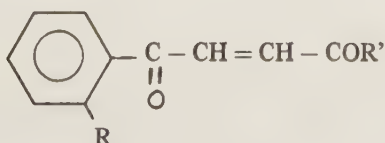
Cette activité embrasse les effets antibactériens, antifongiques, antiprotozoaires, antimalariques, antiviraux et anticancéreux de ces molécules.

Les premiers ont fait l'objet du plus grand nombre d'études. Elles s'étendent de 1945 à nos jours. Elles ne concernent qu'un petit nombre de structures : aminométhylphénol (40), acétophénone, benzalacétone, acétylthiopène, nitrofuralacétone. Le point de départ de ces recherches coïncide avec l'hypothèse formulée en 1945 par GEIGER et CONN (63) selon laquelle la patuline et l'acide pénicillique, substances insaturées, réagiraient avec des enzymes sulfhydrylées essentielles à la vie des bactéries.

Patuline et acide pénicillique comportent en commun la structure :



CRAMER (63) a donc préparé des acides, des esters, et des amides β -aroyl acryliques et les a testés sur une dizaine de souches bactériennes. Les composés les plus actifs contiennent des groupes alkyl en position ortho par rapport à la chaîne insaturée. Les esters et les amides sont plus efficaces que les acides libres. La présence de chlorhydrate de cystéine ou d'acide (p) aminobenzoïque ne modifie pas la situation ; la disparition de la liaison éthylénique diminue beaucoup l'activité antibactérienne.



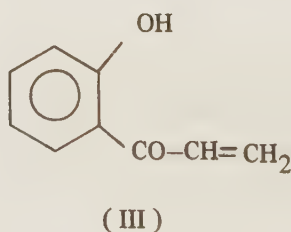
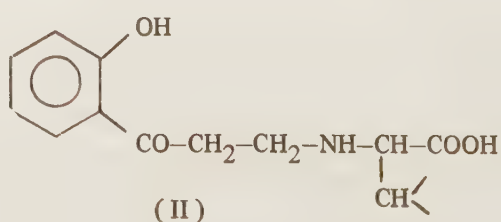
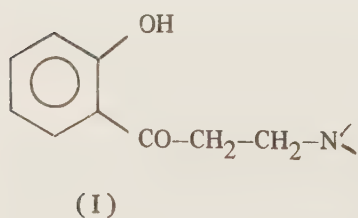
C'est dans le même esprit, que GINSBERG (94) a entrepris la préparation d'analogues paranitrés de l'acide β -benzoylacrylique et de l'acrylophénone en vue de renforcer par le groupement nitré le pouvoir antibactérien ou antifongique. Le dérivé (m)-nitrobenzoylacrylique est moins actif

que le produit non substitué. La (p.)-nitroacrylophénone dont l'auteur attendait une activité importante, par analogie avec les sulfamides et le chloramphénicol n'a pu être obtenue par lui par désamination de la base de MANNICH correspondante.

Cette dernière est obtenue avec un rendement très bas et sa désamination conduit surtout à des polymères ou à des huiles non identifiables.

Plus tard, SCHLIGMANN (233) et BURCKHALTER (42) découvrent aux bases éthyléniques de la benzalacétone une activité antibactérienne et parviennent à l'augmenter en introduisant sur le cycle aromatique divers substituants tels que : Cl , NO₂ , CO-CH₃.

NOBLES (186) et TAYLOR (245) étudient une série de composés amino-méthylés de l'acétophénone ; ils mettent en évidence des propriétés antiambiennes et tuberculostatiques in vitro, mais pas in vivo. Pour tenter d'expliquer cette différence de comportement NOBLES (186) synthétise une série d'aminopropiophénones qu'il réduit en amino-alcools correspondants ou qu'il transforme en cétones α -bromées. Les aminopropiophénones (p.)-substituées manifestent, pour quelques unes, une activité tuberculostatique in vitro, pour quelques autres une activité contre les histoplasmes in vitro, mais les uns et les autres sont sans action in vivo chez la souris. GORDON (96) est frappé lui aussi d'un certain nombre de faits expérimentaux. Il prépare trois séries de composés répondant aux structures (I), (II), (III), :



Il constate que les trois séries de produits sont actives in vitro contre plusieurs germes à gram négatif : *Salmonella Typhosa*, *Proteus Vulgaris* *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, mais peu efficaces in vivo contre l'infection urinaire de la souris. De plus les cétones éthyléniques de la série (III) sont toxiques.

GORDON conclut que les bases de MANNICH peuvent se désaminer in vivo ou échanger leur partie aminée pour une autre. La partie aminée jouerait le rôle de « fonction de transport », masquant ainsi la toxicité habituelle des cétones α , β - insaturées.

Parmi les aminocétones éthyléniques, citons encore les dérivés de la nitrofuralacétone préparés par CIMINO (57) et qui sont actifs sur plusieurs espèces à gram positif et à gram négatif. Les concentrations minimales inhibitrices atteignent dans certains cas 1/80.000 ; les semi-carbazones et thiosemicarbazones correspondantes ne se montrent pas plus efficaces.

AGARWAL (2) a ajouté aux aminopropiophénones des composés (p.)-bromés inhibant in vitro *Staphylococcus aureus* et *Escherichia Coli*. Les plus récentes des aminopropiophénones sont celles qui comportent une partie aminée plus élaborée.

POTTI (202) remplace les amines secondaires classiques : diméthyl ou diéthylamine, pipéridine, morpholine par l'aza-3 bicyclo (3-2-1) octane ; il part du principe que cette amine se rencontre dans des composés pharmacologiquement actifs : hypotenseurs, antibactériens. L'auteur ne donne malheureusement aucun renseignement sur l'activité de ces composés.

VARMA (260), (261) consacre deux mémoires récents à la description d'une trentaine de β amino-cétones comportant le cycle de la pipéridine substitué en para par une chaîne aryl-alcoylée ou pipéridino-alcoylée. Les produits sont testés sur Agar par la méthode des disques sur douze souches de bactéries et de champignons. Un certain nombre d'entre eux sont actifs sur quatre souches :

- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Mycobacterium segmatis*.

On peut rapprocher des aminopropiophénones divers composés antimicrobiens préparés par CAMPAIGNE (50) à partir de l'acétyl-3 benzothiophène. Enfin des études cinétiques ont montré à CHENG (54) que les amino-cétones analogues d'amino-acides sont des agents chimiothérapiques d'une certaine valeur. Elles sont plus inhibitrices de la croissance bactérienne que les acides amino-sulfoniques correspondants.

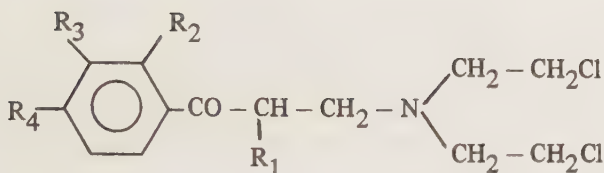
Contrastant avec les nombreuses recherches sur l'activité antibactérienne et même antifongique, on ne trouve dans la littérature que peu d'informations se rapportant aux autres domaines de la chimiothérapie.

BURCKHALTER (44) synthétise en vue d'étudier leurs effets antimalariques cent vingt huit bases amino-phénoliques comportant pour beaucoup d'entre elles un reste guanidine fixé sur le noyau benzénique. Ces travaux, publiés en 1946, sont à l'origine, entre autres développements de la synthèse de l'amodiaquine* .

Une action virostatique a été retrouvée par CLUZEL (59) sur le virus grippal myxo-virus influenzae souche APR8 en culture sur oeuf pour deux β -amino-cétones dérivées du diphényle. C'est en vue d'obtenir des substances virostatiques que CINGOLANI (58) prépare onze bases de MANNICH en traitant l'hydroxy-3 coumarine par le formol et des amines primaires et secondaires. Tous les composés présentent quelque activité contre les bactéries et les cryptogames, mais paraissent dénués d'efficacité vis-à-vis des virus.

Quelques essais de recherche d'activité antitumorale ont été tentés dans le cadre de séries chimiques présentant déjà ce type d'activité. NOBLES (186) a fait tester au Sloan Kettering Institut, des amino-propiophénones α -bromées mais sans succès ; cette inactivité ne serait pas surprenante si l'on considère que les médicaments cytostatiques renferment au moins deux groupes β -halogéno-éthyle. Dans cette même optique, WERNER (269) a préparé des moutardes à l'azote en condensant diverses méthylcétones, le formol, et la bis-(β -chloro-éthyl) amine.

* FLAVOQUINE (N.D. Roussel).



Nous n'avons pas trouvé de renseignements sur l'efficacité de ces produits.

Enfin ELLARD (74) a constaté une légère activité carcinostatique chez des composés obtenus en traitant le stilboestrol ou ses dérivés par le formol et la pipérazine.

b) Effets sur le système nerveux central :

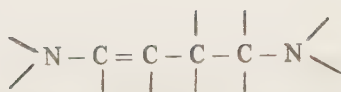
On peut, en première approximation, grouper ceux-ci en effets dépressifs et en effets stimulants: les premiers semblent les plus nombreux. Dès 1954, ISSEKUTZ (126) signale que certaines propiophénones diéthylaminées diminuent les tremblements et les convulsions nicotiniques chez le lapin, et augmentent la dose létale de la nicotine chez la souris. Les bases de MANNICH des hydantoïnes, des thiohydantoïnes, des oxazolidine -diones (181) se montrent anticonvulsivantes dans les techniques à l'électrochoc et dans la méthode au cardiazole. Certaines d'entre elles ont un effet sédatif marqué ainsi qu'une faible toxicité.

ZEJC (276) prépare des dérivés amino-méthylés d'hydantoïnes-5,5'-disubstituées.

Les produits obtenus sont beaucoup moins toxiques que les hydantoïnes d'origine et le profil pharmacologique fondamental est maintenu sauf quand l'amine est dibasique comme les pipérazines substituées.

VARMA (259) prépare des dérivés de l'isatine substitués à l'azote en vue d'étudier leurs propriétés tranquillisantes.

HARRELL (104), (105) part du principe que dans diverses substances psychotropes : réserpine, L.S.D., psilocine, on observe un certain « arrangement spatial » entre l'azote indolique et l'azote extracyclique du type :



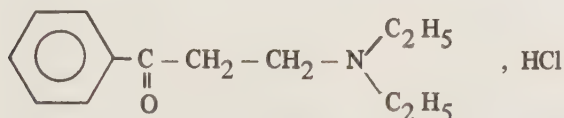
Il synthétise dans cet esprit quatre nouvelles bases dérivées de la phényl indolizine-2 dans lesquelles on retrouve le même arrangement entre les atomes de carbone et d'azote ; le dérivé diéthylamino-éthylé exerce une action dépressive marquée sur le système nerveux central et diminue l'activité motrice spontanée chez la souris à la dose de 10 mg par Kg ; la D.L. 50 indiquée pour cette substance est de 215 mg par Kg.

En ce qui concerne les mécanismes d'action sur le système nerveux central, VARMA (258) les rattache, tout au moins pour certains d'entre eux, à des phénomènes enzymatiques tels que l'inhibition spécifique des enzymes à N.A.D. Dans ce but, il prépare des dérivés de la pipéridino-4 acétophénone et étudie leur effet sur la respiration du cerveau de rat par la technique manométrique de WARBURG. Tous les composés préparés inhibent l'oxydation de l'acide pyruvique ; cette inhibition est dans la plupart des cas évitée par l'introduction de N.A.D. dans le milieu. VARMA annonce dans ce travail tout récent qu'il étendra ses recherches sur d'autres déshydrogénases.

A l'opposé, une puissante activité stimulante sur le système nerveux central a été notée par DARE (66) (67) pour des produits d'amination de chromones et de flavones. ORTH (191) a obtenu des bases de MANNICH à action centrale à partir d'hétérocycles isostères amino-alcoylés en 1, 2, 3 : benzimidazole, indazole, benzotriazole ; les bases utilisées sont des cycloalcoylamines, souvent la pipéridine ; cette dernière fournit les dérivés les plus actifs. Les pipéridino méthyl-indoles sont toxiques et augmentent l'activité motrice de la souris à des doses avoisinant 1/5 de la D.L. 50 ; la position 3 du groupement alcoylé semble la plus favorable et permet une haute efficacité à la dose de 7 mg par Kg. Les benzimidazoles sont peu toxiques mais relativement inactifs. L'hypermotricité de la souris n'apparaît qu'après administration de doses de 50 mg par Kg. La plus intense motricité est observée avec les produits de la série des benzotriazoles, bien tolérés par ailleurs. Les dérivés de l'indazole sont quatre fois mieux tolérés que ceux de l'indole, mais moins bien que les benzotriazoles. De tous les composés préparés par ORTH, le méthyl-3' pipéridino-

méthyl - 1 indazole est le plus actif : à 1/10 de sa D.L. 50, son activité rivalise avec celle de la (D) - amphétamine. Notons enfin qu'à doses léthales, tous ces produits entraînent un excès de sécrétions, une insuffisance respiratoire et de la cyanose.

Assez récemment, un anorexigène de structure extrêmement simple, la diéthylamino-propionphénone * , a été introduit en clinique en France :



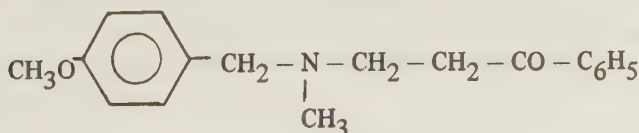
c) Action sur le système nerveux autonome :

On rencontre fréquemment dans la série des bases de MANNICH une activité atropinique ou plus exactement spasmolytique.

Dès 1944, BLICKE (24) prépare vingt quatre amino-esters de l'acide α -thiényl hydroxyacétique ; il ne fait pas appel à la réaction de MANNICH, mais les produits qu'il obtient, ne sont pas sans analogie avec ceux que fournit cette méthode.

L'activité antispasmodique de quelques-uns de ces esters se montre égale ou supérieure à celle de l'atropine.

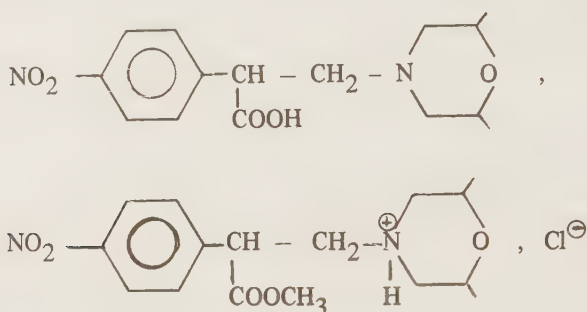
REICHERT (210) observe un effet spasmolytique et papavérinique chez des amino-propionphénones du type :



* DERFON, N.D. LAFON

Il retrouve un effet atropinique dans d'autres séries voisines (213).

KHULLAR et CHATTEN (136), reprenant une observation formulée par DENTON en 1949 sur l'activité pharmacophore du cycle de la pipéridine, préparent, à partir d'acides phénylacétiques substitués des β -aminoacides et des β -aminoesters :



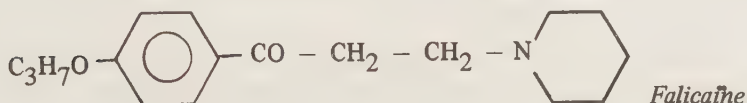
Les bases secondaires utilisées sont des dérivés substitués de la morpholine et de la pipéridine. Au cours de tests primaires, il a été noté une activité spasmolytique, et de faibles effets stimulants-psychomoteurs. Nous noterons l'hypothèse émise par les auteurs selon laquelle leurs composés pourraient se comporter comme des vinylogues de l'acide lysergique. Recherchant une activité myorelaxante, SAM (229) étudie une série de bases dérivées de furannes bicycliques et ne trouve au cours de tests primaires qu'une activité assez modeste sur les muscles lisses : il ne retient qu'un seul composé de cette série.

d) Activité anesthésique locale :

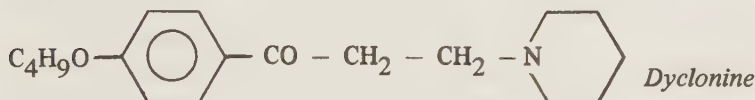
Dès 1922, l'activité anesthésique locale du chlorhydrate de β -pipéridino-propionophénone est mentionnée par MANNICH lui-même (167). Les analogues obtenus à partir de l'acétyl-2 pyrrole (23) et de l'acétyl-2 thiophène (156) possèdent eux-aussi une activité anesthésique locale.

Par la suite, plusieurs auteurs ont retrouvé cet effet dans la série des amino-propio-phénones : BERGEMO (17) en 1929, REICHERT (210) en 1957, TRONCHE et BASTIDE (250) en 1962.

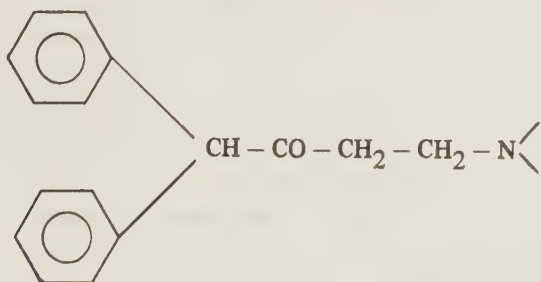
Deux substances renfermant le cycle de la pipéridine ont même été commercialisées à l'étranger ; il s'agit de la Falicaïne décrite en 1956 par PROFFT (203) et sélectionnée par lui parmi d'autres dérivés alcoylés sur le noyau aromatique (49) (203), (204) ;



Le second dérivé est la Dyclonine*, vendue depuis 1963 aux Etats Unis en solution à 0,50 % pour l'anesthésie locale en ophtalmologie, O.R.L. dermatologie, urologie :



On peut rapprocher de ces deux produits les bases préparées par WILSON (272) à partir de la diphenyl 1-1' acétone :



* Dyclone, N.D. PITMAN-MOORE

Leur auteur espérait une activité analgésique ; les produits n'ont manifesté que des propriétés anesthésiques cutanées par le test de BULBRING. Celles-ci sont importantes, quatre à cinq fois la procaine, mais les produits se sont montrés trop instables pour un usage en clinique.

C'est également en vue de préparer des anesthésiques locaux que ROSENMUND (220) met à profit une application intéressante de l'aminométhylation par le formol du diméthylacétaldéhyde obtenant ainsi une substitution du carbone diméthylé. Les aldéhydes obtenus sont, après réduction en alcool, transformés en amino-esters.

Enfin SINGH (237) a étudié par le test de BULBRING une quinzaine de dérivés N - alcoylés du salicylamide ; quatre produits seulement ont égalé l'activité de la procaine au point de vue anesthésie cutanée.

e) Effets anti-inflammatoires et analgésiques :

Ce type d'effets est rencontré d'une part chez des amino-cétones aromatiques, simples, analogues aux composés que nous venons de traiter, d'autre part chez des composés aminoalcoylés plus complexes, ou obtenus à partir de molécules elles-mêmes anti-inflammatoires et analgésiques.

Au premier type, nous rattacherons les effets analgésiques mentionnés par NOBLES (186) à propos des bases de la série de l'acétophénone, et ceux constatés par BURCKHALTER (41) chez quelques bases vinyliques dérivées de la benzalacétone. Il en est de même des β -morpholino et des β -pipéridino propiophénones monosubstituées en para, préparées par RUNTI (228) ; certaines présentent une activité antiphlogistique comparable à celle de la phénylbutazone dans le test du granulome inflammatoire à l'agar de la patte de rat.

BOUCHERLE (30) prépare des dérivés analogues aux précédents mais polysubstitués sur le noyau aromatique ; deux dérivés respectivement di et triméthoxylés sont plus actifs que l'aspirine dans le test de l'œdème au kaolin et dans le test de l'œdème à la carragénine. Ils présentent également certains effets antipyrétiques.

Au deuxième type évoqué plus haut, nous rattacherons les travaux de CIGNARELLA (56) sur une quarantaine de dérivés hétérocycliques variés tels que diphényl-3, 3' - N, N' - dipyrrolidine-2, 2' dione, mais aussi phényl-butyrolactone.



Enfin SCIORTINO (235) transforme les pyrazolones en dérivés amino-méthylés et obtient dans ces conditions, en particulier avec le dérivé pipéridiné, des produits analgésiques, antiphlogistiques, antipyrétiques.

f) Activité cardiovasculaire et apparentée :

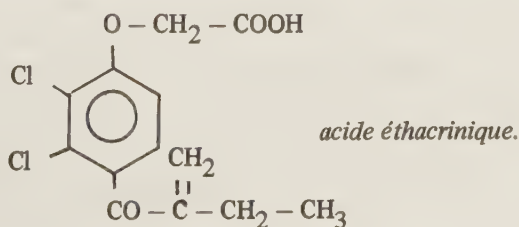
MERCIER (172) mentionne en 1953 l'action adrénolytique, hypotensive et ganglioplégique de bases de MANNICH diéthylaminées dérivées de l'acétophénone.

RUNTI (228) découvre parmi trente six composés dérivés de la propiophénone et portant des substituants nucléaires plusieurs espèces qui présentent une activité hypotensive fugace sur la tension artérielle du lapin.

Certaines aminopropiophénones de structure plus complexe en particulier les dérivés hexaméthylène-iminés (140) auraient une activité anti-arythmique plus importante que le procainamide.

Une activité analeptique cardiaque a été notée par BOSCHETTI (29) chez quelques composés amino-méthylés dérivés de substances à tropisme vasculaire : les hydroxy-7 coumarines.

Nous terminerons cette revue en mentionnant quelques relations entre la réaction de MANNICH et l'activité diurétique. L'acide éthacrynique *, diurétique très puissant utilisé aux Etats Unis, puis en France depuis quelques années, est une cétone éthylénique obtenue par désamination de la base de MANNICH correspondante :



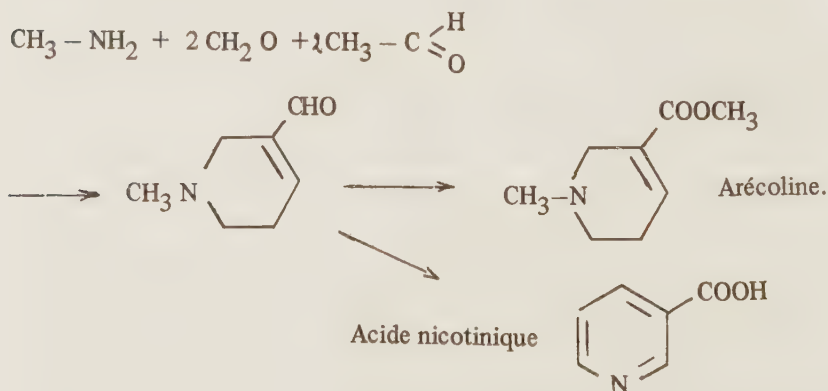
* Edecrine, (N.D. MERCK, SHARP et DOHME).

En 1968, MEADOW (170) prépare des aminophénols orthosubstitués : ceux qu'il obtient à partir de l'eugénol sont peu toxiques et ont une activité diurétique marquée chez le rat et le chien. A l'opposé, ISSEKUTZ (126) a observé que certaines propiophénones inhibaient la diurèse aqueuse chez le rat.

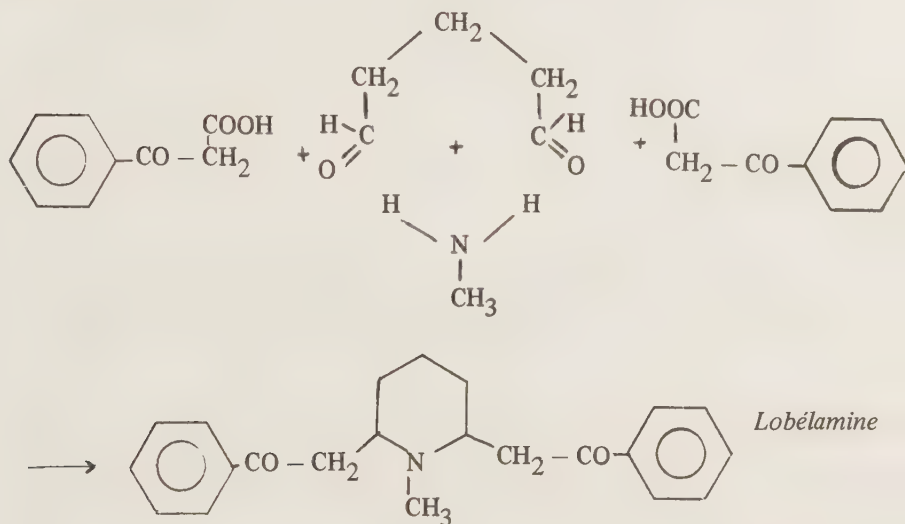
C - LA REACTION DE MANNICH EN SYNTHÈSE MÉDICAMENTEUSE

Il existe plusieurs revues d'ensemble de cette question dont les principales sont celles de MERZ (174), REICHERT (211), NOBLES (137) et MIOCCQUE (176). Il ressort de ces documents que la réaction de MANNICH déborde le problème des médicaments d'origine purement synthétique pour concerner certains aspects de la chimie des composés naturels et même de leur biogénèse. C'est ainsi que la synthèse de la tropanone réalisée en 1917 par ROBINSON à partir de l'acide acétone-dicarboxylique ou de son ester, du succinaldéhyde, et du chlorhydrate de méthylamine, peut être considérée comme une double condensation de MANNICH. A l'époque cependant, elle ne fut pas considérée comme telle. Cette réaction fut cependant élevée plus tard au niveau d'une hypothèse biogénétique dans la synthèse des alcaloïdes dans les plantes ; elle éclaire aussi la biogénèse d'amino-acides et de stéroïdes.

Nous donnons ci-dessous l'exemple de la condensation de la monométhyl-amine, du formol et de l'acétaldéhyde débouchant sur la biosynthèse de l'arécoline et de l'acide nicotinique :



Le cycle de la pipéridine pourrait se former d'une manière analogue à partir d'un dialdéhyde et d'acide benzoylacétique comme dans le cas de la lobéline.



L'ecgonine, la pseudo-pelletiérine, la gramine, prendraient naissance par des mécanismes du même type.

Dans la synthèse de composés médicamenteux, les possibilités sont considérables et de nombreuses matières premières ont été utilisées, qu'il s'agisse de substances à hydrogène mobile ou de bases aminées. Parmi les premières, les cétones ont été les plus utilisées, qu'il s'agisse de méthylcétones, ou de cyclanones ; il faut y ajouter les phénols et les composés phénoliques. En ce qui concerne les amines secondaires, les composés symétriques sont les plus utilisés mais nous avons vu précédemment que les amines dissymétriques pouvaient donner naissance à des composés pharmacologiquement actifs.

Il est difficile de dresser une liste de médicaments faisant intervenir la réaction de MANNICH, car le composé aminoalcoylé peut n'être qu'une étape dans la synthèse d'une molécule ; c'est le cas en particulier des amino-cétones facilement réductibles en γ - amino-alcools, eux-mêmes

estérifiables pour donner naissance à des anesthésiques ou à des spasmolytiques ; les mêmes amino-cétones peuvent être transformées en alcools tertiaires par action des organomagnésiens.

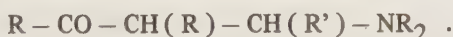
Les revues précédemment citées mentionnent des anesthésiques locaux : Tutocaïne, Larocaïne, Falicaïne, des spasmolytiques tels que le Syntropan, des antipaludéens tels que l'amodiaquine, des antiépileptiques tels que la misoline, des antiparkinsoniens tels que l'Artane et la Kema-drine, des analgésiques centraux tels que le d-propoxyphène, des antihistaminiques tels que la chlorphenpyridamine.

Ce bref tour d'horizon suffit à souligner tout l'intérêt que présente la réaction de MANNICH en matière de synthèse médicamenteuse.

III - LA REACTION DE MANNICH

AU DEPART DES CETONES

Les réactions d'aminocoïlation étant extrêmement diverses, nous limiterons désormais notre propos aux condensations mettant en jeu des cétones comme composés à hydrogène mobile. Ces réactions conduisent aux β - aminocétones de structure générale :



Réservant pour la deuxième partie de notre exposé les condensations avec l'acide glyoxylique, nous parlerons dans ce chapitre des réactions de MANNICH réalisées avec le formaldéhyde, c'est-à-dire des aminométhylations proprement dites.

C'est dans ce domaine en effet que la littérature nous apporte le plus de renseignements.

Nous envisagerons successivement les mécanismes réactionnels, les modalités de la réaction, les réactions secondaires et enfin l'intérêt des β - amino-cétones en synthèse.

A - MECANISMES REACTIONNELS :

Le mécanisme de la réaction de MANNICH a fait l'objet de nombreux travaux et de multiples controverses (5, 22, 25, 43, 45, 46, 47, 65, 80, 81, 114, 129, 155, 212, 246, 265).

Cependant, jusqu'à présent, aucun mécanisme rendant compte de tous les faits expérimentaux n'a encore été suggéré.

Il semble en tous cas peu probable que la réaction de MANNICH se déroule suivant un processus unique.

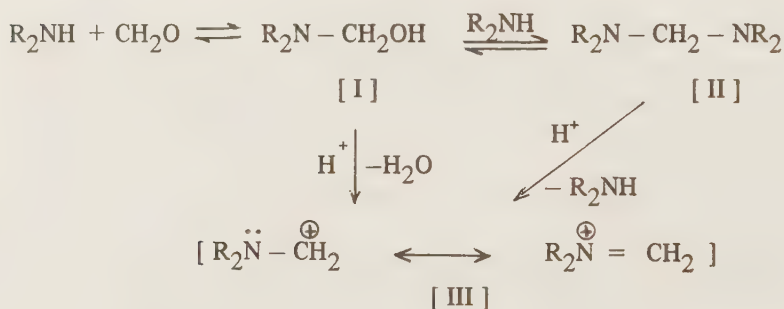
De nombreux paramètres peuvent intervenir dans l'orientation du mécanisme.

Parmi ceux-ci, le pH du milieu joue un rôle de premier plan, au point qu'on peut se servir de ce critère pour classer les différents mécanismes possibles.

a) Mécanisme en milieu acide :

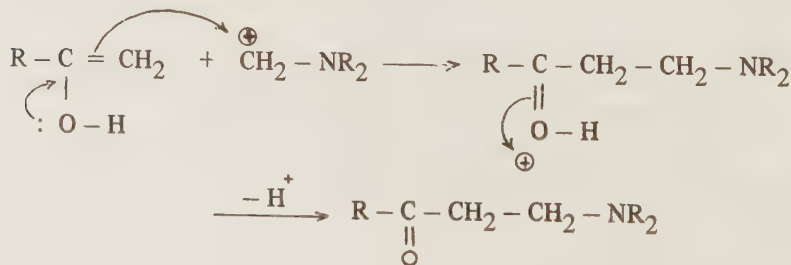
En milieu acide, le mécanisme paraît relativement bien élucidé à l'heure actuelle et l'on peut admettre que la réaction de MANNICH se déroule en deux stades :

1°) Addition de l'amine sur le groupement carbonyle du formaldéhyde et formation d'un ion carbonium-immonium stabilisé par résonance :



On peut constater, d'après ce schéma, que l'ion carbonium (III) peut se former indifféremment à partir de deux composés intermédiaires : l'aminométhanol (I) ou le diaminométhane (II).

2°) Attaque électrophile de l'ion carbonium-immonium sur le composé à hydrogène mobile : dans le cas des composés cétoniques, il y a attaque sur la forme énolique de la cétone.



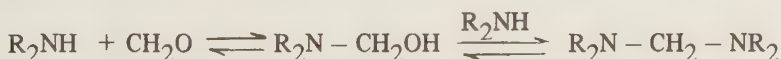
Cette étape constituerait le stade lent de la réaction. Ce mécanisme, proposé par HELLMANN et OPITZ (110 à 113), confirmé par les études cinétiques de CUMMINGS et SHELTON (65) exclut l'intervention d'un carbanion formé à partir du dérivé à hydrogène mobile ; cela n'est pas étonnant si l'on considère que le milieu acide ne favorise guère la formation des carbanions.

Ces auteurs expliquent d'autre part le rôle complexe du pH : en effet si l'on augmente l'acidité, la concentration en amine libre diminue, et la conversion de l'amine en aminométhanol, déjà relativement lente par elle-même, devient finalement l'étape déterminante de la réaction. Il ne semble donc pas que l'on ait intérêt à baisser le pH de manière excessive.

b) Mécanismes en milieu basique :

En milieu basique, les conclusions qui ressortent de la lecture des diverses publications sont un peu plus complexes. Il semble que l'on puisse là encore considérer deux stades :

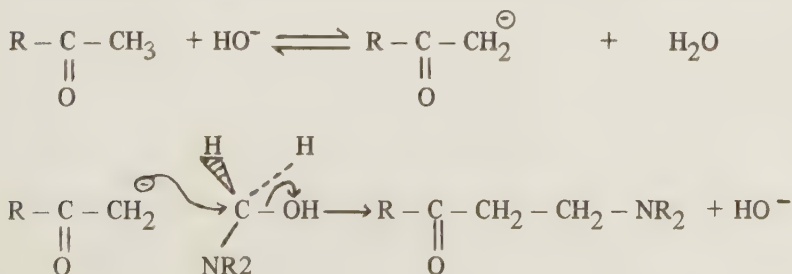
1°) Le premier stade rappelle le début du mécanisme en milieu acide et consiste en une addition de l'amine sur le formaldéhyde conduisant à la formation d'aminométhanol ou de diaminométhane :



Mais contrairement au cas précédent, ces intermédiaires, ne subissent pas la transformation en ion carbonium.

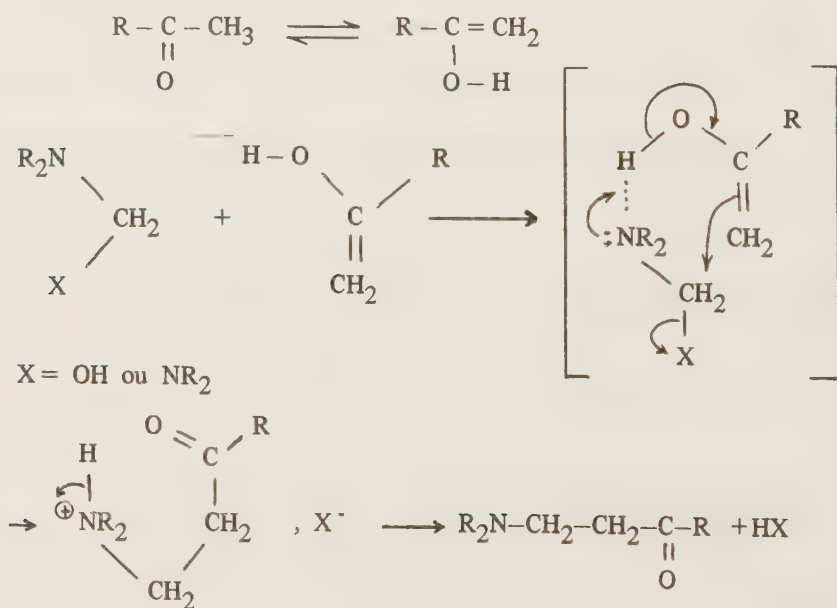
2°) Sur le deuxième stade de la réaction, les opinions divergent. On peut admettre, à l'heure actuelle, deux possibilités :

α) Selon CUMMINGS et SHELTON (65), raisonnant sur la cyclohexanone, il y aurait, sous l'influence de la base, arrachement d'un proton et formation du carbanion correspondant ; ce carbanion attaquerait ensuite par un mécanisme de type SN2 l'agent aminométhylant formé au premier stade :



β) Plusieurs auteurs (43), (80) évoquent la possibilité d'un état de transition cyclique à 6 centres mettant en jeu une liaison hydrogène entre l'azote de l'agent amino-méthylant et un groupement OH du composé à hydrogène mobile. C'est ce qui explique en particulier la formation préférentielle des dérivés aminométhylés en ortho des phénols (43).

NOBLES et POTTI (187), considérant l'analogie qui existe entre les phénols et les énols, démontrent que cette possibilité peut être étendue aux cétones et proposent le mécanisme suivant :



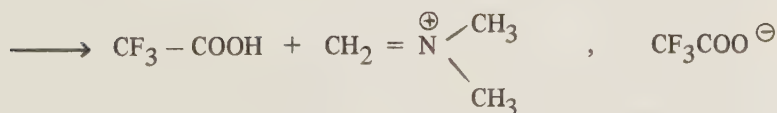
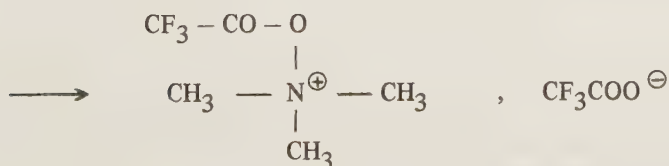
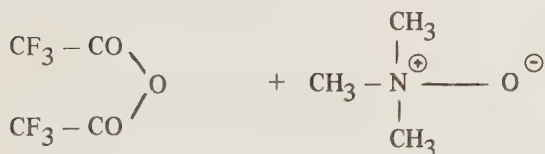
Ce mécanisme, qui fait intervenir les effets stériques des corps réagissant, expliquerait le comportement apparemment ambigu des cétones α -substituées cycliques ou ramifiées dans la réaction de MANNICH (36), (123).

REMARQUES.

1 - La question s'est longtemps posée de savoir quel était en réalité le véritable agent d'aminométhylation dans la réaction de MANNICH : pour LIEBERMAN et WAGNER (155), il s'agirait du diaminométhane $R_2N-CH_2-NR_2$; pour ALEXANDER et UNDERHILL (5), il s'agirait au contraire de l'aminométhanol R_2N-CH_2-OH .

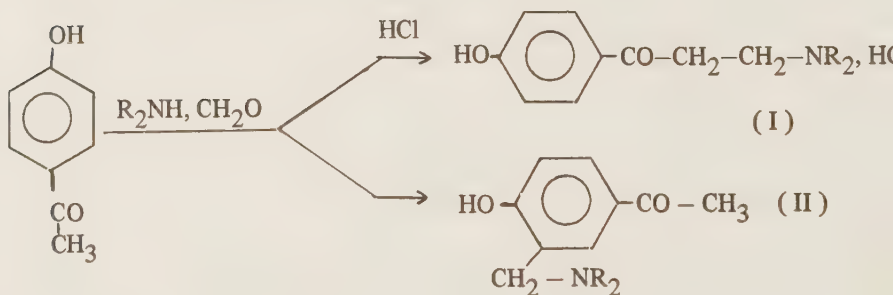
Le problème semble avoir été clarifié par FERNANDEZ et BUTLER (79 bis) ; grâce à des études calorimétriques, ces auteurs ont prouvé qu'à partir de $30^\circ C$, le mélange d'une amine 2° et de formaldéhyde aboutit presque exclusivement à la formation de diaminométhane. L'aminométhanol ne serait stable qu'à basse température.

2 - Un récent travail de POTIER (201) décrit l'utilisation d'un nouveau réactif d'aminométhylation renfermant le cation carbonium-immonium à l'état de trifluoroacétate. Ce réactif, préparé par simple mélange d'anhydride trifluoroacétique et d'oxyde de triméthylamine, réagit dans des conditions douces :



Des sels d'immonium semblables sont obtenus par MICHELOT et Coll. (3) en faisant agir l'acide trifluoroacétique sur diverses énamines en solution dans le chloroforme.

Ce coup d'oeil rapide sur les mécanismes possibles de la réaction de MANNICH suffit à nous persuader qu'il ne s'agit pas d'une réaction simple et que de légères variations dans les conditions opératoires peuvent en modifier totalement le cours. Les aminométhylations sélectives sur des composés plurifonctionnels illustrent bien ces considérations (88), (89). L'un des plus beaux exemples à notre connaissance, est celui de la (p)-hydroxyacétophénone : GAUTIER et MIOCQUE (89) ont montré que l'aminométhylation de la (p)-hydroxyacétophénone peut être orientée sélectivement selon les conditions opératoires, soit par le carbonyle, soit par la fonction phénol :



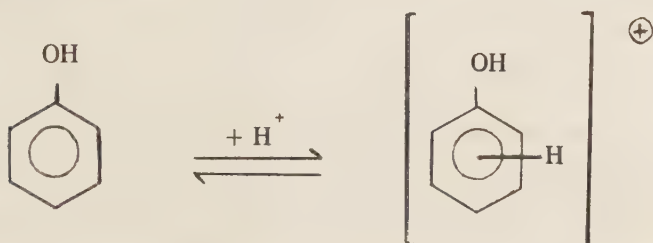
En milieu acide (chlorhydrate d'amine + excès d'HCl), la condensation s'effectue sur le groupement méthyle en α de la fonction cétone et conduit aux amino-cétone (I).

En présence des amines libres, en revanche, la réaction conduit aux bases phénoliques (II).

Il est clair que la réaction se déroule, suivant le pH du milieu, selon deux mécanismes différents :

a) En milieu légèrement basique (amine libre), la réaction suit vraisemblablement un mécanisme de type concerté, le noyau phénolique jouant le rôle d'attaquant nucléophile vis-à-vis de l'agent d'aminométhylation.

b) Au contraire, en milieu acide, le rôle nucléophile du cycle aromatique est inhibé par suite de la formation d'un complexe π entre le phénol et le proton qui l'entoure :



Par contre la forme énolique de la cétone peut subir une attaque électrophile de la part de l'ion mésomère carbonium-immonium qui se forme dans les conditions acides.

B - MODALITES DE LA REACTION

On trouve dans la littérature un grand nombre de variantes en ce qui concerne la réalisation pratique de la réaction de MANNICH. Celles-ci se ramènent à un certain nombre de considérations

a) L'amine est utilisée soit sous forme de base soit, le plus souvent, sous forme de chlorhydrate. L'acidité ainsi créée par la présence du sel d'amine suffit généralement à orienter la réaction vers la formation de l'ion carbonium-immonium, intermédiaire réactionnel de l'aminométhylation en milieu acide

b) Le formaldéhyde intervient soit sous forme de solution aqueuse commerciale à 37%, soit sous forme de paraformaldéhyde (polymère linéaire), soit encore sous forme de trioxyméthylène (trimère cyclique). Ce dernier réactif est d'un emploi moins général car il ne peut se dépolymériser qu'en milieu relativement acide et à chaud.

c) Le choix du solvant est de première importance (168). Si le composé cétonique est liquide, il peut servir à la fois de solvant et de réactif.

La réaction peut s'effectuer également en milieu aqueux (solution aqueuse de formaldéhyde).

Mais le solvant le plus classiquement employé est l'éthanol à 95°

D'autres alcools ont été utilisés, tels le méthanol (168), le n-butanol (254), l'alcool isoamylique (255). Enfin dans certains cas , on fait appel à des solvants non alcooliques (22), (35), tels l'acide acétique, le dioxanne (154), (175), le chloroforme (20), le tétrahydrofurane ou encore le toluène (217).

L'emploi de ces divers solvants permet de jouer sur deux paramètres : la température et la polarité. Lorsque l'équilibre est lent à s'établir, il faut chauffer très longtemps si l'on opère dans un solvant classique comme l'alcool. On a donc parfois intérêt à choisir un solvant à point d'ébullition plus élevé, ce qui permet de diminuer le temps de chauffe et par conséquent le risque de réactions secondaires.

D'autre part la polarité du solvant peut retentir sur le déroulement de la réaction. Les solvants très polaires comme l'eau ou l'alcool peuvent induire la formation d'ions et par là favoriser les mécanismes ioniques. Par contre ces mêmes solvants peuvent avoir une influence défavorable lorsque la réaction ne met pas en jeu des ions comme cela semble le cas dans le mécanisme concerté en milieu basique.

En effet, la coordination des protons hydroxyliques avec le solvant gêne la formation du complexe cyclique, ce qui nuit à la bonne marche de la réaction. A l'inverse les solvants peu polaires comme le tétrahydrofurane ou le toluène, peuvent dans ce cas donner des résultats intéressants.

Enfin des études actuellement en cours (187) concernent l'influence éventuelle des divers solvants sur la basicité des amines et leur réactivité dans l'aminométhylation.

d) Un autre problème à considérer dans la mise en oeuvre de la réaction de MANNICH est celui du temps de chauffe et de la température atteinte.

Ici encore il n'existe pas de loi générale et les conditions sont essentiellement variables suivant la nature des réactifs et des solvants utilisés.

Parfois la condensation se fait à froid ou en maintenant le mélange quelques minutes au bain d'eau. D'autres fois, il faut chauffer très longtemps ou atteindre une température élevée.

e) Enfin se pose la question des quantités de réactifs à mettre en présence et leur ordre d'introduction. Le plus souvent on utilise des proportions stoechiométriques de cétone et d'amine et un léger excès de formaldéhyde. Cependant certains auteurs préconisent l'emploi d'un excès d'amine, ou au contraire d'un excès de composé cétonique.

Généralement, les réactifs sont mélangés dès le départ et l'on se soucie peu des composés intermédiaires possibles.

Toutefois, à la lumière des mécanismes réactionnels, il semble que l'on aurait intérêt dans tous les cas à opérer en deux temps, le composé cétonique étant ajouté dans une deuxième phase au mélange résultant de l'action de l'amine sur le formaldéhyde.

f) L'isolement de la Base de MANNICH constitue également un problème délicat, surtout si l'on s'adresse à des substances fragiles.

Dans les cas les plus favorables, l'amino-cétone précipite sous forme de sel par refroidissement du mélange réactionnel.

Dans d'autres cas, il convient d'ajouter des tiers solvants comme l'éther ou l'acétone ou encore d'évaporer le solvant initial et de reprendre le résidu par un autre solvant. Quelquefois, on distille la base de MANNICH lorsque celle-ci résiste bien à la décomposition.

Ces quelques remarques nous permettent de conclure que si des considérations théoriques telles que celles issues des mécanismes peuvent quelquefois guider le chercheur dans le choix de certains paramètres, celles-ci ne sont pas suffisantes et seule la pratique permet de déterminer les meilleures conditions opératoires.

C - REACTIONS SECONDAIRES

Assez souvent, la réaction de MANNICH peut conduire à des sous-produits engendrés par diverses réactions secondaires.

Parfois même l'un ou l'autre de ces processus prend le pas sur la réaction principale au point de la détourner complètement du but recherché.

Nous avons déjà signalé dans le premier chapitre de ce travail les polysubstitutions rencontrées lorsque des amines primaires sont utilisées à la place des amines secondaires.

Il peut également se former des dérivés de duplication résultant de la condensation symétrique d'une molécule de formaldéhyde soit avec deux molécules de cétone soit avec deux molécules d'amine.

Le premier type de duplication semble favorisé par un milieu fortement basique susceptible de donner naissance à des carbanions beaucoup plus nucléophiles que les molécules d'amine.

Mais les réactions secondaires les plus importantes dans l'aminométhylation sont constituées par les processus de décomposition des Bases de MANNICH. Ceux-ci sont au nombre de deux :

a) Réactions de désamination ;

b) Réactions de désaminométhylation.

Ils peuvent intervenir séparément ou simultanément suivant la structure du produit et la nature du milieu réactionnel.

1°) Désamination :

Cette réaction se caractérise par l'élimination réversible d'une molécule d'amine à partir d'une base de MANNICH. Elle est connue depuis longtemps (22, 159, 162, 163, 164, 169, 185) et ne peut se produire que s'il existe un proton en α du groupement aminométhylé. Les β -aminocétones peuvent engendrer par ce processus des cétones α - β éthyléniques. Ce type de décomposition se produit surtout lorsqu'on chauffe des sels d'aminocétones tels que les chlorhydrates en présence d'eau.

La réaction a d'ailleurs été mise à profit par plusieurs auteurs pour obtenir certaines cétones insaturées difficiles à préparer d'une autre manière. Ainsi FABEROV et MIRONOV (78), après avoir effectué la réaction de MANNICH en milieu acide et entraîné les produits formés à la vapeur, ont obtenu avec de bons rendements, des cétones éthyléniques sans isolement préalable des bases de MANNICH intermédiaires.

Une telle utilisation de la réaction de MANNICH, ainsi que les possibilités qui en découlent seront développées dans le paragraphe suivant. Il

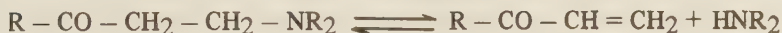
est intéressant de signaler ici un certain nombre de travaux ayant trait à la réaction de désamination.

ANGELONI et TRAMONTINI (6) ont étudié la vitesse de décomposition dans l'eau bouillante de chlorhydrates de β aminocétone de type $\text{Ar} - \text{CO} - (\text{CH}_2)_2 - \text{NR}_2$, HCl et $\text{Ar} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NR}_2 - \text{HCl}$. Ces auteurs ont observé que la présence de groupements tracteurs d'électrons en para sur le noyau aromatique favorise la décomposition de ces substances, alors que les groupements donneurs la défavorisent.

L'influence du groupement aminé est également notable ; en effet, ces produits se décomposent d'autant plus facilement que l'amine dont ils dérivent est une base plus faible.

Enfin l'augmentation de l'acidité du milieu réduit la vitesse de décomposition.

Une contribution intéressante à l'étude de la réaction de désamination est donnée par HORAK et Coll. (120) qui étudient à l'aide d'une méthode polarographique la désamination de la pipéridinométhyl - 2 cyclopentanone et de l' ω - pipéridinopropiophénone. Les renseignements apportés par ce travail permettent de conclure que les sels d'aminocétone subissent d'abord une dissociation ; la base de MANNICH libre est ensuite désaminée par un processus unimoléculaire :



RIVIERE (217), au cours d'une étude sur la réversibilité de la réaction de MANNICH a précisé les conditions dans lesquelles les β - amino-cétone avaient le plus de chance de se désaminer : la réaction d'élimination serait importante uniquement dans les cas où elle peut être suivie d'une réaction irréversible mettant en jeu la cétone éthylénique. Ainsi la dimérisation ou les réactions de type MICHAEL peuvent favoriser un tel processus.

D'autre part la présence dans le milieu d'une certaine quantité d'acide retenant l'amine éliminée empêche la réaction inverse de se produire.

Enfin l'entraînement à la vapeur de la cétone insaturée permet de déplacer l'équilibre dans le sens de l'élimination.

2°) *Désaminométhylation et réversibilité de la réaction de MANNICH :*

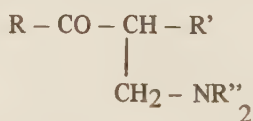
LARRAMONA et TCHOUBAR (151) ont observé que les β - amino-cétones de formule générale : $C_6H_5 - CH(R) - CH(R') - NR''_2$ subissaient une réaction inverse de celle de MANNICH, non seulement sous l'effet de l'eau en présence des acides ou des alcalis, mais également par l'action de la diméthylamine en milieu anhydre (alcoolique ou benzénique).

Ces auteurs en concluent que l'amino-alcoylation des cétones du type : $Ar - CO - CH_2 - R$, tant au moyen des aminométhanols qu'à l'aide des diaminométhanés, est une réaction d'équilibre.

Par contre il ne semble pas en être de même pour les cétones aliphatiques puisque les aminocétones du type : $R - CO - CH(R') - CH_2NR''_2$ ne subissent pas la coupure dans des conditions semblables.

SPOERRI et Coll. (146), (242) citent d'autres exemples de désaminométhylations catalysées par des bases. Mais, ce sont surtout les travaux de LARRAMONA - RIVIERE (149), (150), (217), qui ont permis de comprendre quels étaient les facteurs susceptibles d'influencer la réaction de désaminométhylation.

Ces études ont été effectuées sur différentes β - amino-cétones de formule générale :



L'action des réactifs aminés (amine libre ou chlorhydrate d'amine) et l'action de l'acide chlorhydrique en solution éthanolique aqueuse sur ces bases de MANNICH conduisent à trois réactions compétitives :

- a) *La réaction de désaminométhylation,*
- b) *La réaction d'élimination (désamination),*
- c) *La réaction d'échange d'amine entre le réactif et la β -amino cétone.*

L'aptitude des β - aminocétones à donner lieu à la réaction de désaminométhylation dépend de trois facteurs :

1) La structure carbonée de la β - aminocétone : la présence du groupement $C_6H_5 - CO$ est nécessaire mais pas toujours suffisante pour que cette réaction se manifeste ;

2) La nature du groupement aminé présent dans la molécule ; ainsi le groupement anilino semble favoriser le plus souvent la coupure.

3) La nature du milieu réactionnel : une β - aminocétone ne subissant pas la réaction de désaminométhylation peut, après échange d'amine avec le réactif, conduire à cette dernière réaction.

Ces études permettent également de conclure que les réactions de désaminométhylation sont bien des réactions inverses de celles de MANNICH, non seulement du point de vue stœchiométrique, mais également du point de vue de leurs mécanismes.

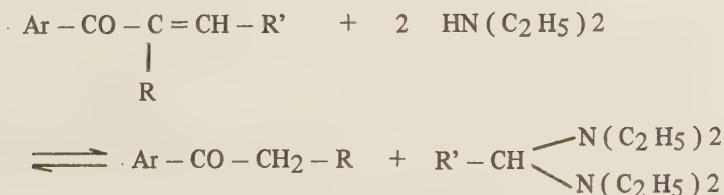
La réaction d'aminométhylation est réversible tant en milieu basique qu'en milieu acide, et les β - aminocétones sont toujours au moins en équilibre latent avec les produits de coupure.

La position de cet équilibre peut être en faveur du système comportant la β - aminocétone, ce qui expliquerait le fait que toutes les amino-cétones étudiées ne conduisent pas forcément à la réaction de désaminométhylation.

Si au contraire le système comportant les produits de coupure est plus stable, la position de l'équilibre est défavorable à la réaction de MANNICH, ce qui peut dans certains cas en expliquer l'échec.

Toutefois il ne faut pas perdre de vue que les effets stériques des réactifs doivent également être pris en considération.

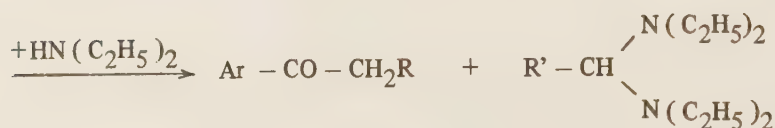
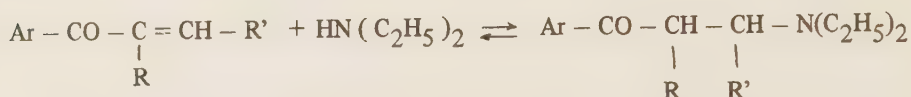
La réversibilité de la réaction d'aminométhylation permet aussi d'expliquer certaines réactions difficiles à comprendre au premier abord. Citons par exemple la coupure des cétones α - éthyléniques par les amines secondaires (148), (151) :



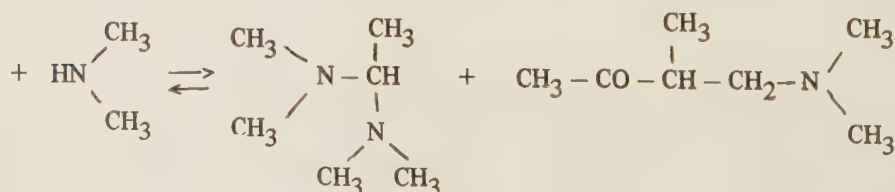
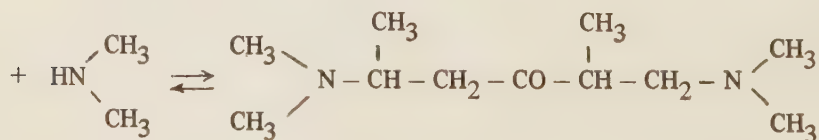
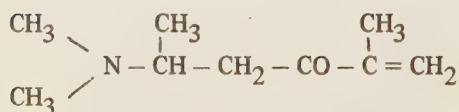
La réaction s'effectue en deux stades :

1) Fixation d'une molécule d'amine par le composé éthylénique et formation d'une β -aminocétone (réaction inverse de la désamination).

2) Désaminométhylation de la β -aminocétone conduisant à une cétone saturée :

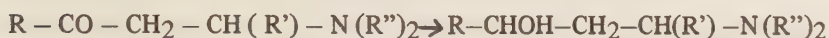


De même l'action de la diméthylamine sur diverses β -alcényl-diméthylamino alcoylcétones (253) conduisant à une diamine et à une β -amino-cétone saturée ne peut s'expliquer qu'en faisant appel à la réversibilité de la réaction de MANNICH ; ainsi l'un de ces composés donne lieu aux réactions suivantes :



D - INTERET DES β - AMINO-CETONES COMME INTERMEDIAIRES DE SYNTHESE :

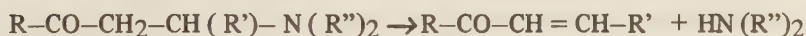
Nous avons déjà signalé l'intérêt des β - amino-cétones comme réactifs intermédiaires dans la synthèse des amino-alcools correspondants :



La réduction de la fonction cétone en fonction alcool peut se faire par voie chimique ou catalytique.

Mais l'intérêt primordial des β - amino-cétones pour les chimistes organiciens est de permettre l'accès aux cétones α, β éthyléniques, réactifs difficiles à préparer et surtout à conserver, par suite de leur tendance à la polymérisation.

Comme nous l'avons exposé dans le paragraphe précédent, les bases de MANNICH dérivées des cétones sont souvent peu stables et leur décomposition peut engendrer des cétones éthyléniques :



Il devient alors possible de remplacer dans une réaction la cétone éthylénique instable par la base de MANNICH correspondante.

Ce genre de réaction s'adresse le plus souvent à des composés à hydrogène mobile et répond au schéma général suivant :



Lorsque R' représente un hydrogène, on peut dire avec GILL (93) qu'il s'agit d'une « β - acyléthylation ». Ces réactions de condensation ont été utilisées dès 1937 par MANNICH (165) et ROBINSON (72) qui font appel respectivement aux bases elles-mêmes ou à leurs sels d'ammonium quaternaire (iodométhylates).

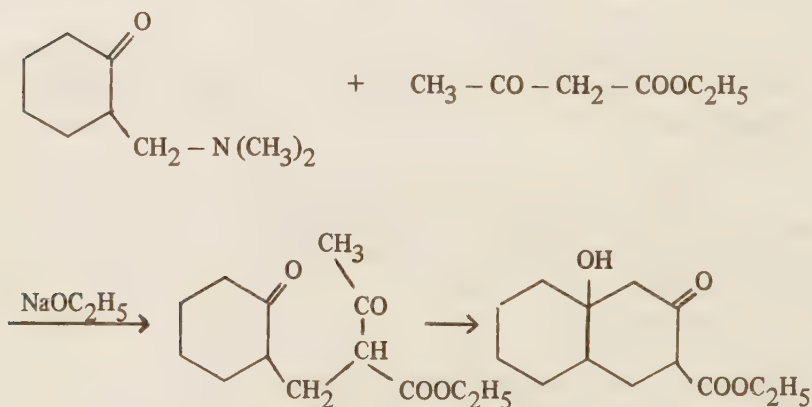
C'est pourquoi on les désigne encore sous le nom de « condensations de MANNICH-ROBINSON ».

Nous passerons en revue quelques types de réactions dans lesquelles les β - amino-cétones sont utilisées à la place des cétones α - insaturées correspondantes :

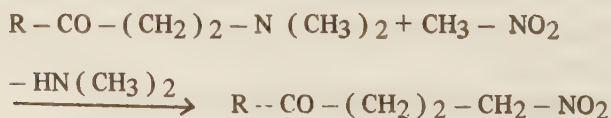
a) Condensation avec des composés à méthylène actif :

Il s'agit d'une variante de la réaction d'addition - 1,4 de MICHAEL sur les cétones α, β éthyléniques ; la cétone insaturée est libérée progressivement à partir de la base de MANNICH et réagit aussitôt avec le composé à méthylène actif.

Ainsi en condensant la diméthylaminométhyl-2 cyclohexanone avec l'acétylacétate d'éthyle, en présence d'éthylate de sodium, MANNICH obtient un dérivé de la β - décalone avec un excellent rendement (165) :

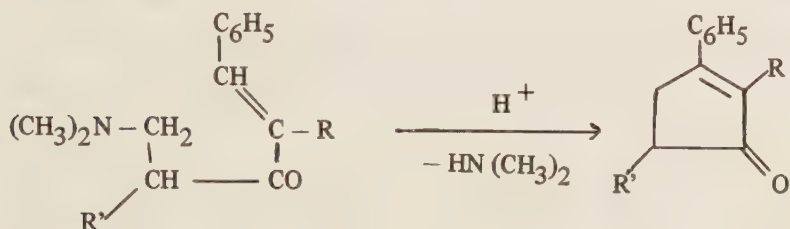


De même, les bases de MANNICH, dérivées de l'acétone, de l'acétophénone, de la cyclohexanone, se condensent avec le nitrométhane en présence de méthylate de sodium pour donner naissance à des oxo-4 nitroalcanes (214) :

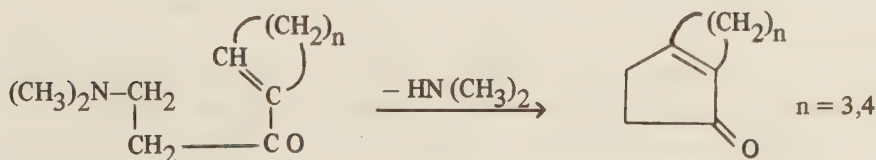


Un autre exemple intéressant est celui de la synthèse des cyclopenténones par cyclisation monomoléculaire de bases de MANNICH α éthyléniques.

C'est ainsi qu'en traitant par le mélange $\text{HCO}_2\text{H} - \text{PO}_4\text{H}_3$ des dérivés insaturés de cétones arylaliphatiques, JACQUIER, MOUSSERON et BOYER obtiennent directement des phénylcyclopenténones (128)



Ces mêmes auteurs, en traitant de la même manière des aminocétones dérivées du cyclopentène et du cyclohexène, obtiennent les cétones bicycliques correspondantes :



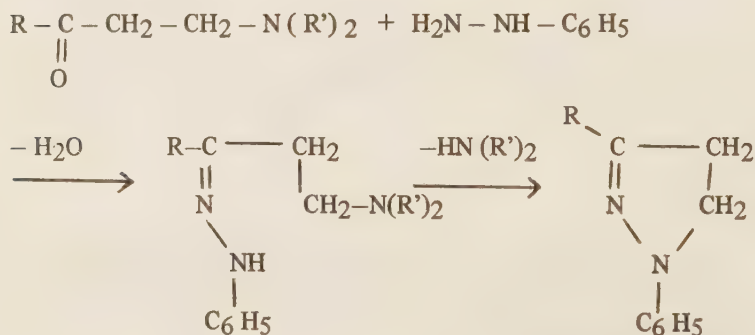
Bien qu'il ne soit pas nécessaire, dans ces réactions, d'isoler les cétones diéthyléniques transitoires, il semble cependant que la réaction passe par l'intermédiaire de ces cétones puisqu'il a été impossible d'obtenir des cyclopenténones à partir de bases de MANNICH dans lesquelles le carbone relié au groupe N-diméthylaminométhyle est complètement substitué.

b) Acyléthylations au soufre et à l'azote :

Des condensations analogues aux précédentes peuvent s'effectuer avec des composés à SH acide, tels que l'acide sulfhydrique, les mercaptans, les acides sulfiniques, l'acide sulfureux, ou bien avec des composés à NH acide, tels que les amines, les amides, les dérivés de l'hydrazine.

Ces réactions aboutissent à des dérivés β - acyléthylés sur l'atome de soufre ou d'azote.

Un cas particulier intéressant est la préparation des dérivés de la pyrazoline par action de la phénylhydrazine sur les β - amino-cétones (182) :



Ainsi la diphenyl 1, 3 pyrazoline est préparée par condensation du chlorhydrate de β -diméthylaminopropiophénone avec la phénylhydrazine, en présence d'acétate de sodium (103), (156).

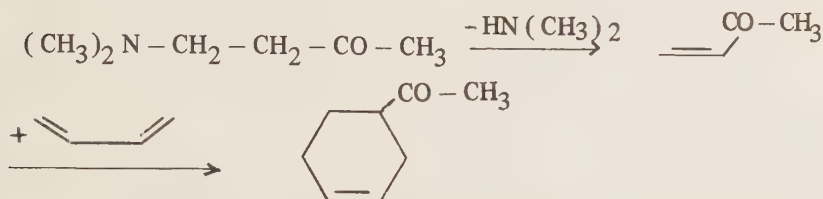
Le même dérivé est obtenu par KOHLER (141) par condensation de la phénylvinylcétone avec la phénylhydrazine, ce qui tend à prouver que la réaction se fait par l'intermédiaire de la cétone éthylénique.

c) Condensations diéniques :

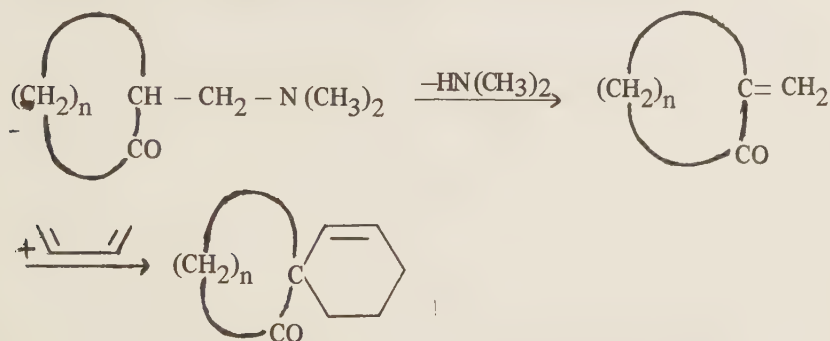
Les β -amino-cétones peuvent être utilisées comme diénophiles à la place des vinylcétone correspondantes dans les réactions de DIELS-ALDER (127), (128), (179).

C'est ainsi que la N-diéthylamino-1 butanone-3, chauffée en tube scellé avec du butadiène, fournit l'acétyl-1 cyclohexène-3 avec un rendement

de 75 %, comparable à celui signalé par PETROV (198) et ALDER et VOGT (4) qui effectuent la condensation du diène avec la méthyl-vinyl-cétone :



Les bases de MANNICH dérivées de cyclanones permettent d'accéder aux cétones α -spiranniques dans de très bonnes conditions :

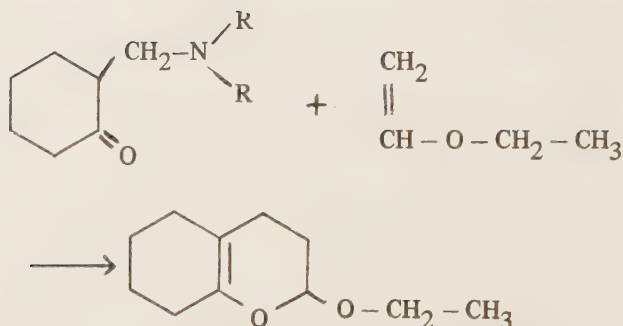


Cette voie d'accès est particulièrement précieuse, car les méthylène-2 cyclanones sont pratiquement inabornables.

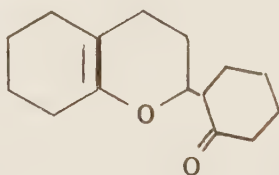
Le procédé a été étendu par BRUGIDOU et CHRISTOL (38) aux bases de MANNICH des benzocyclénones et permet d'obtenir certaines benzoycyclénones α -spiranniques qu'aucune autre méthode connue ne permet de préparer.

Ces mêmes auteurs (38) ont également envisagé un nouvel aspect de la réaction de condensation diénique : ils utilisent la base de MANNICH non plus comme diénophile, mais comme précurseur de diène.

Ainsi, l'éthylvinyléther, diénophile peu réactif, mais thermorésistant, réagit sur la base de MANNICH de la cyclohexanone en donnant, avec un rendement de 33 %, l'éthoxy-2 tétrahydro-5, 6, 7, 8 chromanne :

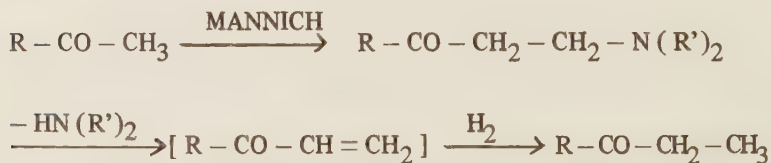


Il se forme simultanément le dimère de l' α -méthylène cyclohexanone au cours de la réaction :



d) Hydrogénolyse :

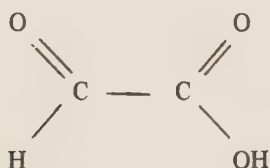
L'hydrogénolyse des β amino-cétones permet le passage d'une cétone à son homologue supérieur avec de bons rendements (128), (215), (234), (273) :



La réaction se fait par l'intermédiaire de la cétone α -éthylénique engendrée par la décomposition de la base de MANNICH et conduit à une cétone comportant un groupement méthylène de plus que la cétone initiale utilisée dans la réaction de MANNICH.

IV - L'ACIDE GLYOXYLIQUE.

L'acide glyoxylique, encore appelé acide glyoxalique, est connu depuis plus d'un siècle. En effet, c'est en 1856 que DEBUS (68) l'isola parmi les produits de l'oxydation de l'alcool éthylique sous l'influence de l'acide nitrique. Mais ce n'est qu'un demi siècle plus tard, en 1905, qu'il détermina définitivement sa structure si particulière, en montrant qu'il s'agissait du plus simple des acides-aldéhydes (69) :



La juxtaposition de ces deux fonctions confère à la molécule d'acide glyoxylique une très grande réactivité et lui permet d'entrer dans de multiples réactions de condensation.

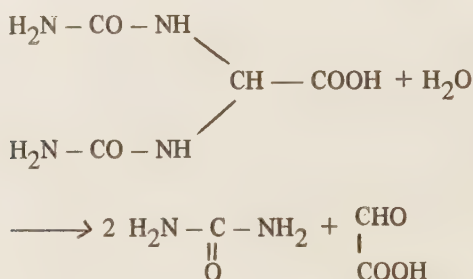
De plus les biochimistes ont montré que cette substance intervient dans l'organisme vivant comme intermédiaire dans de nombreuses réactions métaboliques, enzymatiques ou non.

A - ETAT NATUREL ET PREPARATIONS.

L'acide glyoxylique existe à l'état libre dans un grand nombre de fruits verts (notamment : pommes, prunes, groseilles, raisins) et dans les

feuilles de ces arbres ou arbustes (39). La teneur en glyoxylate diminue dans les fruits au fur et à mesure de leur maturation jusqu'à être nulle, alors qu'elle se maintient dans les feuilles.

L'acide glyoxylique est contenu à l'état d'uréides dans les bases puriques dont il constitue, avec l'urée, le terme ultime de dégradation, par l'intermédiaire de l'acide urique, de l'allantoïne et de l'acide allantoïque ; on peut l'obtenir par hydrolyse chlorhydrique de ce dernier composé :



On a pu le fabriquer également par fermentation de l'acétate de calcium ou des acides malonique et citrique sous l'action d'*Aspergillus niger* ou de *Merulius lacrymans* (18), (53), (131), (137), (238).

Il a été décrit dans la littérature de nombreuses réactions chimiques donnant naissance à l'acide glyoxylique (15), (86). Bien que ces procédés conduisent à des rendements assez faibles, et présentent des difficultés d'isolement du produit, les principes directeurs de certains d'entre eux ont été retenus et souvent brevetés en vue de sa préparation industrielle.

Parmi ces procédés nous retiendrons :

a) Des réactions d'oxydation : oxydation de l'anhydride acétique (200) (207), des acides glycolique (26), (138), (139), (248) et tartrique (73), (82), (171), (205), du glyoxal (184), ozonolyse de l'acide maléique (21), (71) (106).

b) Des réactions de réduction : réduction chimique (249) et électrolytique (178), (243) de l'acide oxalique ou de ses esters .

c) Des réactions d'hydrolyse : hydrolyse des acides dibromo- (62), (219) et dichloroacétiques (60), (70), (125).

Jusqu'à ces dernières années, l'acide glyoxylique n'était délivré par l'industrie que sous la forme d'une solution aqueuse plus ou moins concentrée et plus ou moins pure ; d'autre part sa préparation au Laboratoire, à l'état pur, était assez délicate. C'est probablement la raison pour laquelle ce réactif a été relativement peu étudié par les chimistes organiciens.

Depuis quelques années, l'acide glyoxylique est fourni par l'industrie chimique à l'état pur ; il existe dans le commerce sous forme de monohydrate cristallisé.

B - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.

Par évaporation de ses solutions aqueuses, l'acide glyoxylique est obtenu sous forme d'un liquide épais. Abandonné dans un dessiccateur à vide sulfurique, il cristallise en prismes rhomboédriques. Le produit anhydre fond à 98° , présente une odeur irritante et est très hygroscopique.

On connaît plusieurs sortes d'hydrates :

- l'hydrate d'aldéhyde, fondant à 92° , qui correspond à la structure : $(\text{HO})_2\text{CH} - \text{COOH}$.
- l'acide glyoxylique monohydraté : $\text{OCH} - \text{COOH}$, H_2O , fondant vers 50° , très hygroscopique.
- l'hémihydrate : $\text{OCH} - \text{COOH}$, $1/2 \text{H}_2\text{O}$; $F = 70 - 75^{\circ}$.

L'acide glyoxylique se dissout très facilement dans l'eau froide en donnant une solution jaune.

Il est soluble aussi dans l'alcool, l'éther, le benzène.

L'acide glyoxylique est une acide relativement fort puisque sa constante de dissociation, égale à $4,6 \cdot 10^{-4}$, est supérieure à celle de l'acide formique.

Il peut se prêter à de nombreuses réactions d'identification :

- Coloration rouge-violet avec les matières protéiques, en milieu sulfurique.

- Coloration violette avec l'indole et ses dérivés.
- Coloration bleue intense avec le pyrogallol,
- Formation d'aiguilles jaunes avec la dinitro-2 , 4 phénylhydrazine.

Les propriétés chimiques de l'acide glyoxylique peuvent être classées de la manière suivante :

- Réactions de décomposition,
- Réaction de la fonction acide,
- Réactions de la fonction aldéhyde
- Réactions mettant en jeu les deux fonctions à la fois.

Nous insisterons davantage sur les deux derniers types de réactions qui offrent le plus grand nombre de possibilités en synthèse.

a) Réactions de décomposition :

- Chauffé au-dessus de son point de fusion, l'acide glyoxylique se décompose en acide glycolique, acide oxalique et eau.

- Par action de l'acide sulfurique, entre 50 et 100° C, il perd du gaz carbonique et se décompose en donnant de l'acide formique.

Les bases alcalines ou alcalino-terreuses le décomposent à l'ébullition en acide oxalique et acide glycolique (Réaction de CANNIZARO).



b) Réactions de la fonction acide :

La plupart des sels alcalins et alcalino-terreux peuvent être préparés aisément : ces sels contiennent tous de l'eau de cristallisation.

Le sel de sodium se présente en prismes rhomboédriques insolubles dans l'alcool.

En solution aqueuse, les sels alcalins et alcalino-terreux se décomposent lentement à froid, rapidement à l'ébullition, en donnant naissance simultanément aux glycolates et oxalates correspondants.

La formation des sels organiques est beaucoup plus délicate, dans la mesure où la fonction aldéhyde de l'acide glyoxylique est libre. Seules les

amines tertiaires conduisent aux dérivés escomptés.

La préparation des esters n'est pas non plus sans problème : en effet, on ne peut accéder directement, à partir de l'acide glyoxylique, à ces esters, car il se forme des hémiacétals-esters, la fonction aldéhyde ayant tendance à réagir la première avec les alcools.

Toutefois, à partir de ces hémiacétals-esters, on peut passer aux esters par action de l'anhydride phosphorique (77), (85), (190), (249).

On peut noter qu'un certain nombre de préparations ont été proposées pour obtenir les esters glyoxyliques.

Parmi celles-ci, on peut signaler notamment, l'oxydation des tartrates d'éthyle et de butyle par le minium (101), (257), le tétracétate de plomb (64), (274), le bismuthate de sodium (216), l'acide périodique (8), (51), ou celle du bromoacétate d'éthyle par le diméthylsulfoxyde (124).

Récemment KERFANTO (132), (133), a pu obtenir le glyoxylate d'éthyle en hydrolysant, au moyen d'acide chlorhydrique concentré, l' α, α' - di - (N - morpholino) acétate de morpholinium.

La préparation des amides pose un problème à peu près identique car, là aussi il semble que le groupement aldéhyde soit le premier à réagir avec les fonctions azotées. Cependant la fonction acide carboxylique peut également réagir avec une deuxième molécule d'amine.

De même, lorsque la fonction aldéhyde se fixe préférentiellement sur un site d'attaque nucléophile non azoté, on peut assister à la formation d'un amide ; par exemple on peut préparer l'hémiacétal-amide : $RO - CHOH - CO - N \leq$.

L'amide le plus simple : $OCH - CO - NH_2$ a pu être obtenu par réduction électrolytique de l'oxamide : $NH_2 - CO - CO - NH_2$.

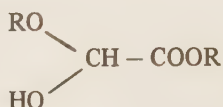
c) Réactions de la fonction aldéhyde :

Nous ne reviendrons pas ici sur les réactions de réduction ou d'oxydation auxquelles se prête l'acide glyoxylique, pas plus que sur les nombreux dérivés caractéristiques que donne ce composé avec les réactifs de la fonction aldéhyde.

Nous envisagerons la réactivité du groupement aldéhyde, vis-à-vis des composés oxygénés, azotés ou carbonés présentant un ou plusieurs hydrogènes mobiles.

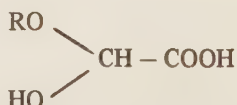
1°) Fixation sur l'oxygène :

Mis en présence d'un excès d'alcool ROH, l'acide glyoxylique réagit à la fois par ses deux fonctions, aldéhyde et acide carboxylique, et le produit principal de la réaction est l'hémiacétal-ester : (121).



Ainsi, par reflux prolongé de solutions hydro-alcooliques d'acide glyoxylique, suivi de distillation azéotropique, un certain nombre d'hémiacétals-esters glyoxyliques ont été préparés (11).

Par contre, si l'on met l'acide glyoxylique en présence d'un alcool non plus en grand excès, mais en quantité équimoléculaire, la fonction aldéhyde réagit préférentiellement en formant l'hémiacétal-acide :



Quant aux acétals de l'acide glyoxylique ou des glyoxylates d'alcoyle, ils ont été obtenus par la plupart des auteurs par action de l'acide dichloroacétique sur les alcoolates alcalins, suivie ou non d'estérification appropriée (76), (99), (109), (177).

KERFANTO, quant à lui, tout en partant de l'acide dichloroacétique, arrive aux mêmes résultats par des voies différentes (134).

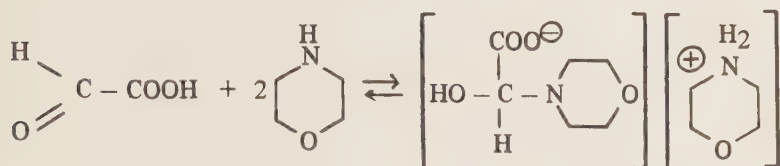
Leur préparation à partir de l'acide glyoxylique lui-même exige des conditions beaucoup plus énergiques que celles des hémiacétals correspondants (9), (10), (87).

2°) Fixation sur l'azote :

Avec les fonctions azotées, il semble que la fonction aldéhyde de l'acide glyoxylique soit la première à réagir.

Ainsi avec une molécule d'amine secondaire, on obtient un hémiaminal (hémiaminoacétal) : $\geq \text{N} - \text{CHOH} - \text{COOH}$. La fonction acide carboxylique peut alors être salifiée par une deuxième molécule d'amine,

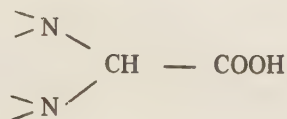
comme cela est mentionné par BIEKERT (19) dans la condensation de l'acide glyoxylique avec la morpholine :



L'acide glyoxylique (ou ses esters) réagit de même avec les amides avec formation d'hémiaminal (acide acylamino-glycolique) :



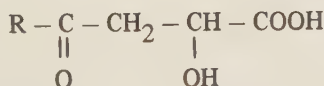
Enfin, en présence d'un excès d'amine primaire ou secondaire, ou d'amide, on peut assister à la formation de l'aminal (acide diaminoacétique) :



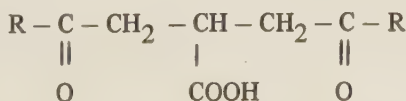
3°) Fixation sur le carbone :

Avec les substances possédant un ou plusieurs hydrogènes mobiles fixés sur un atome de carbone, l'acide glyoxylique peut donner lieu à diverses réactions d'addition ou de condensation.

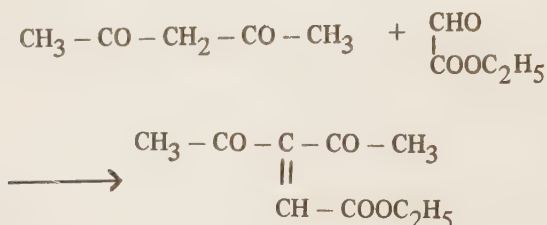
Ainsi, avec les cétones ou les céto-acides, il se produit généralement une aldolisation (7), (188) :



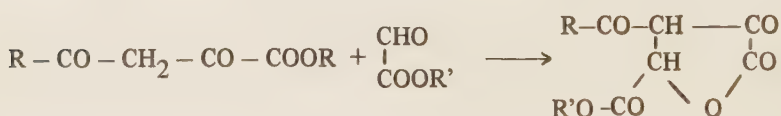
Mais la formation d'acides γ , γ' - dicétoniques a été également signalée (31), (192) :



L'acétylacétone donne lieu, pour sa part, à la formation d'oléfines (147), (236) :



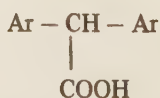
La réaction avec les acides ou esters α , γ dicétoniques s'accompagne d'une cyclisation donnant naissance à des α -céto γ -lactones (244) :



Au cours de travaux antérieurs réalisés au laboratoire (61), (183) nous avons préparé le même genre de dérivés en utilisant l'aldéhyde formique comme agent de condensation.

En série aromatique, l'acide glyoxylique peut se comporter de deux manières différentes suivant le substrat sur lequel il agit et le pH du milieu ; il peut en effet conduire soit à des acides glycoliques substitués, soit à des acides diarylacétiques.

Ainsi, avec les carbures aromatiques et leurs dérivés alcoylés ou halogénés (130), il se condense en formant des acides diphénylacétiques :



Cependant, WERBER et Coll. (267), (268) ont montré que dans le cas des substituants alcoyles, la réaction peut suivre un cours différent et conduire à des acides mandéliques substitués : $\text{Ar} - \text{CHOH} - \text{COOH}$.

Avec les phénols, en milieu acide, l'acide glyoxylique se condense à chaud en donnant des acides diarylacétiques (83) (115), (263).

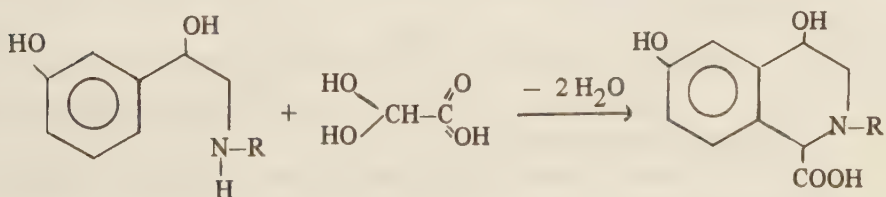
On observe une réaction analogue avec la diméthylaniline (27), l'antipyrine (160), l'amino-uracile (199).

Par contre, les phénols en milieu alcalin et l'indole en milieu neutre se condensent en donnant respectivement des acides (p) -hydroxymandéliques et indole - 3 glycolique (98).

4° - Condensations mixtes :

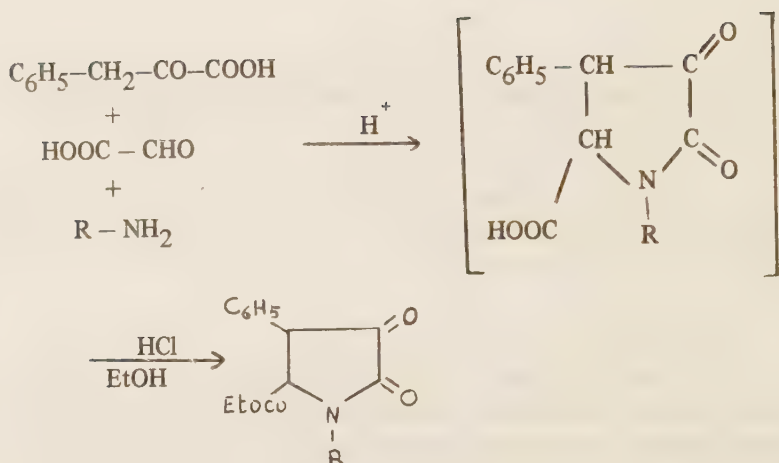
L'acide glyoxylique a pu être utilisé dans certaines condensations mixtes mettant en jeu des hydrogènes mobiles portés par deux atomes différents contenus ou non dans la même molécule.

Ainsi GAIGNAULT (85) a montré que l'acide glyoxylique mis en contact, molécule à molécule, avec la norphényléphrine et ses homologues N-substitués, se condense en donnant naissance à des acides cis et trans dihydroxy-4,6 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine-carboxyliques-1 salifiés réciproquement :



De même, dans des conditions de pH bien définies, l'acide glyoxylique est susceptible de jouer le rôle du formaldéhyde dans les réactions de MANNICH ; ce procédé a tout d'abord été appliqué à l'antipyrine (19), puis étendu ensuite à d'autres substances à hydrogène mobile (20). Ces tentatives ont été à l'origine de notre travail.

Dans certains cas, ce genre de condensation a permis d'obtenir des cyclisations intéressantes : en milieu éthanolique acide, l'acide glyoxylique se condense avec les amines primaires et l'acide phénylpyruvique en donnant des dérivés de la pyrrolidine dione-2,3 (247) :



Ces dérivés résultent d'une réaction de MANNICH, suivie d'une lactamisation et d'une estérification.

La même réaction, conduite en milieu aqueux, conduit aux dérivés décarboxylés en 5.

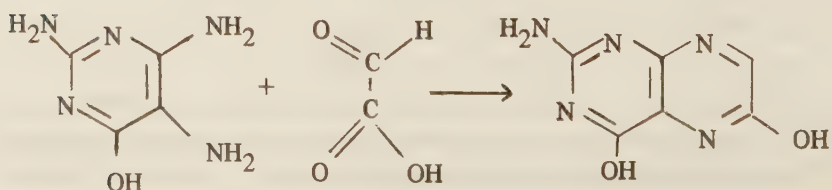
d) Réactions mettant en jeu les deux fonctions de l'acide glyoxylique :

Dans ces réactions, les deux fonctions de l'acide glyoxylique peuvent participer à des cyclisations.

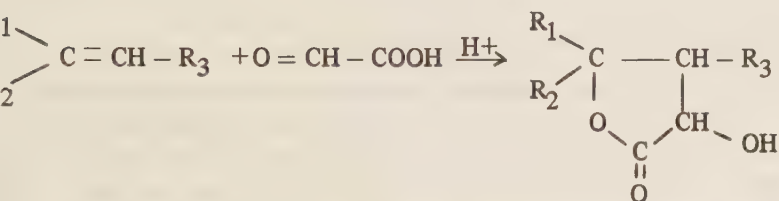
L'urée, la thiourée, la guanidine, réagissent en donnant des allantoinés ou analogues.

Les orthophénylènediamines non substituées conduisent à des quinoxalines (8), (97).

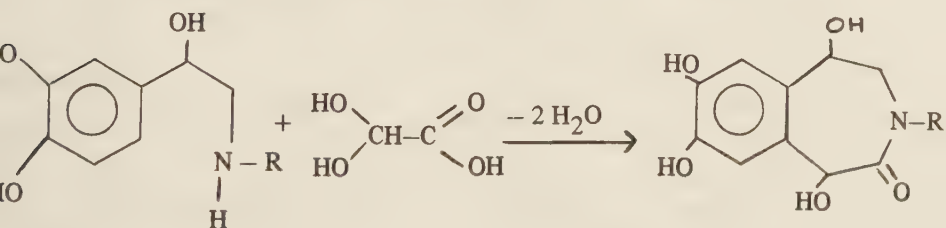
Par condensation avec la triamino-2 , 4 , 5 hydroxy-6 pyrimidine, SOBCHUK (239) a obtenu la xanthoptérine :



Plus récemment, SAVOSTIANOFF (230), (231), KERFANTO Coll. (135), ont préparé des α -hydroxy γ -lactones par condensation de l'acide glyoxylique, en milieu fortement acide, avec diverses oléfines :



Enfin la Noradrénaline et ses dérivés N-substitués réagissent avec l'acide glyoxylique en donnant de manière prépondérante des tétrahydroxy-1, 7, 8 tétrahydrobenzazépine-3 ones-2 (85) :

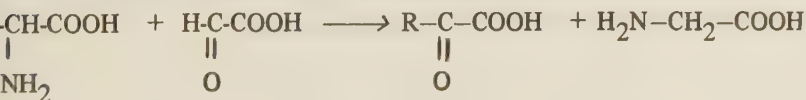


- RÔLE BIOCHIMIQUE :

La présence de l'acide glyoxylique tant dans le règne végétal que dans le règne animal permet de penser que ce composé joue un rôle biologique important.

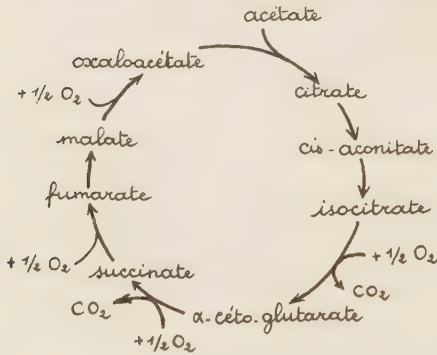
A l'heure actuelle, on sait que le glyoxylate participe dans les organismes à de nombreux processus métaboliques.

a) Il peut se prêter à des réactions de transamination, enzymatiques ou non, conduisant à la formation de glycine à partir de divers amino-acides :

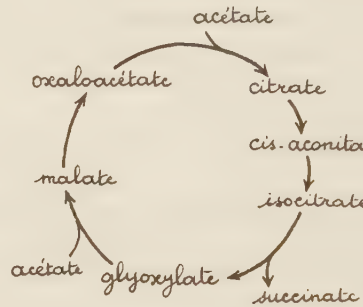


b) Il peut se dégrader en formaldéhyde ou encore s'oxyder en acide oxalique ou en gaz carbonique. La transformation en acide oxalique n'a lieu que si la concentration dans l'organisme devient relativement élevée et que les mécanismes normaux de conversion se trouvent saturés ou inhibés. BOVE (32) attribue la toxicité de l'éthylène-glycol in vivo à la formation d'acide oxalique par l'intermédiaire d'acide glyoxylique.

c) Le glyoxylate peut également intervenir dans certains cycles biologiques : c'est en étudiant la synthèse des constituants cellulaires de certains microorganismes (*Pseudomonas*) que KORNBERG et KREBS (144), (145) découvrirent le cycle glyoxylique, modification du cycle tricarboxylique où le passage de l'isocitrate au malate est complètement anaérobie, alors que dans le cycle tricarboxylique il consomme 3 atomes d'oxygène :



Cycle Tricarboxylique



Cycle Glyoxylique

Ce court-circuit ne peut se produire que dans la mesure où l'équipement enzymatique de la cellule comporte une isocitrate-lyase et une malate-synthétase.

KORNBERG et BEEVERS (142), (143) identifièrent avec certitude ces enzymes dans les graines de ricin où le cycle court serait une étape dans la conversion des lipides en glucides.

WONG et AJL (275) ont isolé et partiellement purifié la malate-synthétase à partir de cultures de *Escherichia Coli*.

En 1962, GOLDMAN et WAGNER (95) ont retrouvé les deux enzymes dans des cultures de *Mycobacterium tuberculosis*.

Par contre, ces enzymes n'existeraient pas chez les animaux supérieurs.

d) L'acide glyoxylique peut jouer un rôle régulateur dans la respiration cellulaire.

En effet, RUFFO et Coll. (221 à 227) ont démontré que l'acide glyoxylique produisait des inhibitions multiples sur différentes enzymes du cycle de KREBS, constituant ainsi un régulateur physiologique spécifique de la vitesse de ce cycle.

Ces quelques considérations nous permettent de mesurer le rôle de l'acide glyoxylique en biochimie, tant chez les végétaux et les micro-organismes où il constitue une étape dans la synthèse des constituants cellulaires qu'au niveau des tissus animaux où il apparaît comme un métabolite intermédiaire très important.

RECHERCHES PERSONNELLES

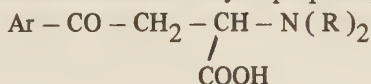
I - PARTIE THEORIQUE.

Notre travail de thèse a été guidé essentiellement par trois sortes de considérations.

- De nombreuses bases de MANNICH présentent, comme nous l'avons développé dans nos recherches bibliographiques, des propriétés thérapeutiques intéressantes. Lors de travaux antérieurs effectués au laboratoire, nous avons pu mettre en évidence certaines propriétés pharmacodynamiques parmi deux séries de β - amino-cétones dérivant respectivement de l'acétophénone (261) et de diverses cétones diphényles (59) (262).

- D'autre part le souci de nous rapprocher des modèles biologiques nous avait amené à rechercher des voies de synthèse permettant d'introduire dans une molécule pharmacophore un groupement α -amino-acide. L'utilisation de l'acide glyoxylique dans une condensation de MANNICH offrait la possibilité d'arriver à un tel résultat.

Ainsi, en partant d'acétophénones diversement substituées, nous espérons obtenir des acides amino-2 aroyl-3 propioniques de structure :



- Enfin, à partir de tels dérivés, comportant une fonction cétone, en γ du groupement carboxylique, il était possible d'envisager une cyclisation ultérieure conduisant à la formation de γ - lactones aminées en α . Ces lactones pouvaient elles-mêmes présenter une activité pharmacodynamique ou biologique intéressante.

A – AMINO-ALCOYLATIONS AVEC L'ACIDE GLYOXYLIQUE.

Les premières tentatives d'aminocoylations utilisant l'acide glyoxylique comme agent de condensation sont dues à MANNICH lui-même (160) et se soldèrent par un échec.

Ces essais furent repris il y a quelques années par BIEKERT et FUNCK (19) qui, faisant appel à l'antipyrine comme composé à hydrogène mobile, précisèrent certaines conditions opératoires et obtinrent le produit recherché avec des rendements satisfaisants. Ces mêmes auteurs, pressentant la généralité de la réaction, l'étendirent ensuite à d'autres substances telles que l'indole, l'acétone, l'acétophénone, les phénols (20).

Ils purent ainsi obtenir, avec des rendements très variables, différentes bases de MANNICH contenant un groupement carboxyle en α de la fonction amine.

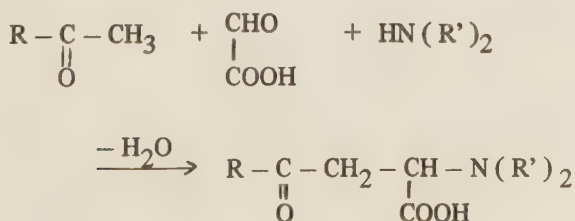
Tout récemment, GROSS (100) aboutit à des résultats semblables en utilisant les O – N – acétals de l'acide glyoxylique.

Nous avons pensé qu'il était intéressant de reprendre le problème des amino-alcoylations avec l'acide glyoxylique dans la série des dérivés de l'acétophénone et de ses homologues hétérocycliques.

L'entreprise paraissait malaisée au départ en raison du faible rendement obtenu par les auteurs (20) sur l'acétophénone elle-même (29 %); de plus, le manque de précision dans la technique opératoire décrite ne permettait pas d'en espérer une utilisation immédiate.

Nous nous sommes donc heurtés à des difficultés nombreuses avant de mettre au point une méthode nous permettant d'obtenir la plupart des produits recherchés dans des conditions relativement valables.

La réaction que nous utilisons peut s'écrire schématiquement de la manière suivante :



Elle fait appel à trois sortes de matières premières :

- des méthylcétones, le plus souvent aromatiques ;
- de l'acide glyoxylique ;
- des amines secondaires.

Nous avons employé pour toutes nos condensations l'acide glyoxylique monohydraté du commerce, que nous avons transformé extemporanément en sel de sodium.

Parmi les amines, notre choix s'est porté sur la morpholine dont le comportement dans les réactions de MANNICH est généralement excellent.

Nous avons également effectué quelques condensations avec d'autres amines : diéthylamine, pipéridine, N-méthylpipérazine; avec cette dernière, les résultats sont à peu près comparables à ceux obtenus avec la morpholine, alors qu'avec la diéthylamine ou la pipéridine nous n'avons pu obtenir les bases de MANNICH attendues.

Afin d'étudier l'action antibactérienne éventuelle de ce type de substances, nous avons transformé certaines d'entre elles en chlorhydrates, espérant ainsi obtenir une meilleure solubilité.

Malheureusement leur solubilité ne dépasse guère 2 à 3 % ; de plus les chlorhydrates sont moins stables en solution que les bases correspondantes.

Matières premières cétoniques.

Nos expériences ont porté sur un grand nombre de cétones ; mise à part la méthyl-isopropyl-cétone, il s'agit de méthyl-cétones aromatiques ou hétérocycliques.

1°) Cétones aromatiques.



En dehors de l'acétophénone ($R = H$), nous avons utilisé des cétones substituées sur les différentes positions du noyau par des groupements donneurs ou attracteurs d'électrons.

- Les dérivés substitués en para sont les plus nombreux :



- Pour les dérivés substitués en ortho ou en méta, nous avons choisi deux représentants pour chaque série : $R = NO_2, OCH_3$.

- Enfin, nous avons utilisé un dérivé disubstitué : la diméthoxy-2, 4 acétophénone.

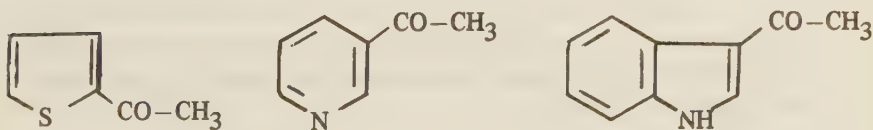
Nous avons choisi à dessein cette variété de dérivés, de manière à observer l'action éventuelle des différents groupements soit sur la marche de la réaction, soit sur l'activité des produits.

Il ne semble pas y avoir de corrélation très nette entre les rendements obtenus et la nature ou la position des substituants.

Sur tous ces composés l'amino-alcoylation s'effectue sur le groupe méthyle en α du carbonyle. Seule l'hydroxy-4 acétophénone fait exception, la substitution ayant lieu sur le noyau aromatique, dans la position voisine du groupement OH phénolique. Ce résultat rejoint ceux obtenus par GAUTIER et MIOCQUE avec cette même cétone dans les réactions de MANNICH classiques (89).

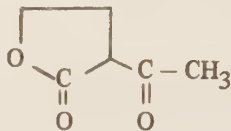
2°) Cétones hétérocycliques :

Nous avons utilisé quelques analogues structuraux de l'acétophénone : acétyl-2 thiophène, acétyl-3 pyridine, acétyl-3 indole.



Seuls les deux premiers composés donnent des résultats positifs.

D'autre part, il nous a paru intéressant de faire appel à une méthyl-cétone particulière : l'acétyl-2 butyrolactone :



Cette substance, contrairement, à toutes les autres cétones employées, se condense avec d'excellents rendements ; ce résultat n'a rien d'étonnant si l'on considère la mobilité de l'hydrogène en 2, accrue par le voisinage simultané de deux fonctions carbonyle. L'aminoalcoylation a lieu effectivement sur le carbone 2 du cycle lactonique, comme le confirme la spectrographie infra-rouge.

Conditions opératoires et mécanismes :

Pour que la condensation se déroule dans des conditions satisfaisantes, il convient tout d'abord d'opérer en deux étapes, suivant une méthode déjà préconisée par HELLMANN et OPITZ dans les réactions de MANNICH avec le formaldéhyde (110), (111).

D'autre part le pH du milieu, ainsi que la nature du solvant utilisé, ont une influence déterminante sur le déroulement de la réaction.

Les solvants classiques comme l'eau ou l'alcool ne conviennent pas ; il est nécessaire d'opérer dans des solvants plus inertes tels que le chloroforme ou le tétrahydrofurane.

Les bonnes conditions de pH sont obtenues par l'emploi du sel sodique de l'acide glyoxylique et de l'amine sous forme basique ; ces réactifs sont utilisés en quantités équimoléculaires.

Les essais entrepris soit avec l'acide libre, soit avec les chlorhydrates d'amines se sont toujours soldés par des échecs. De même l'utilisation de deux molécules d'amine pour une molécule d'acide glyoxylique ne semble pas favoriser la réaction.

Lorsqu'on utilise le glyoxylate de sodium et la morpholine, le pH du milieu réactionnel se situe aux environs de 8,9.

Avec la diéthylamine ou la pipéridine, il est beaucoup plus élevé ($10 < \text{pH} < 12$), ce qui est en accord avec le pK_a plus important de ces amines ; on peut trouver là une explication vraisemblable de leur comportement défavorable dans la réaction de carboxy-aminométhylation.

Le mode opératoire que nous avons adopté peut se schématiser de la manière suivante :

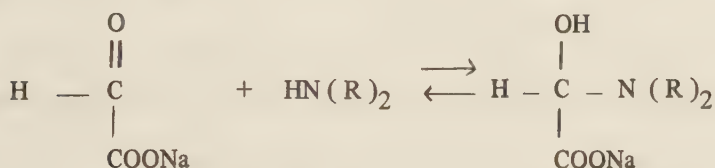
- 1) Dans une première étape, on condense l'amine, généralement la morpholine, avec le glyoxylate de sodium.

- 2) Le complexe formé est ensuite attaqué par le composé cétonique qui joue le rôle d'agent nucléophile.

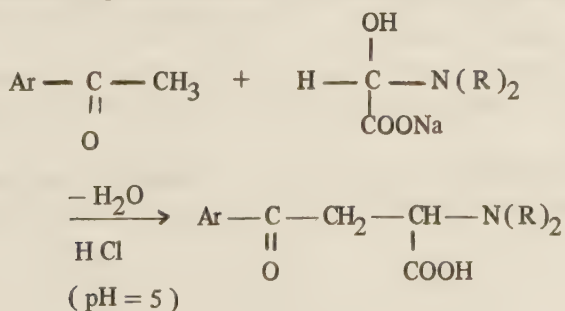
Ces deux étapes sont effectuées à froid, au sein de chloroforme ou de tétrahydrofurane.

Le produit de la réaction est libéré de son sel sodique par addition d'éther chlorhydrique jusqu'à $\text{pH} = 5$.

D'après ces conditions opératoires, on peut penser que la condensation s'effectue par l'intermédiaire d'un dérivé N-hémiacétalique (hémi-amin-ol) formé au stade 1 par addition d'une molécule d'amine à une molécule de glyoxylate de sodium.



Ce composé intermédiaire, que l'on peut considérer comme un dérivé aminé de l'acide glycolique, réagit ensuite au stade 2 avec le dérivé cétonique et conduit, après neutralisation du sodium, à un α -amino- γ -céto acide :

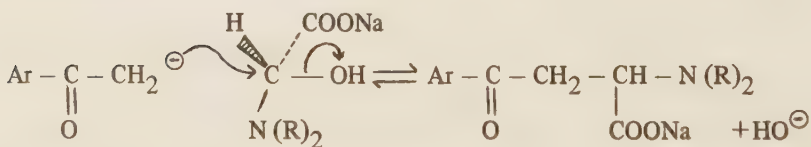
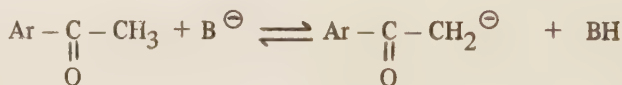


Dans le cas des cétones aromatiques, nous désignerons ces substances sous le nom général d'acides amino-2-aroyle-3 propioniques.

Nous avons essayé d'élucider le mécanisme du deuxième stade de la réaction, compte tenu des différentes possibilités évoquées à propos des condensations avec le formaldéhyde.

Nous avons tout d'abord éliminé le mécanisme, mettant en jeu la formation d'un ion carbonium-immonium à partir de l'hémiaminal formé au premier stade ; en effet le milieu alcalin constitue un obstacle à la formation de cet ion.

Nous avons pensé que le composé cétonique pouvait, dans un tel milieu, donner lieu à la formation d'un carbanion susceptible de réagir selon un mode SN_2 sur l'aminoglycolate :



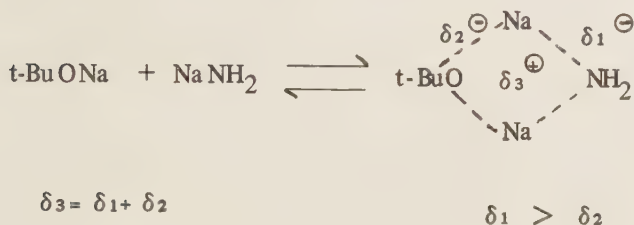
Nous avons tenté de vérifier cette hypothèse en favorisant la formation du carbanion par l'emploi d'une base forte telle que l'amidure de sodium.

Dans une première expérience nous avons ajouté mole à mole l'amidure de sodium à l'acétophénone en solution dans du tétrahydrofurane contenant 10 % d'hexaméthylphosphotriamide (H.M.P.T.) ; nous avons fait réagir ensuite ce mélange sur la suspension d'aminoglycolate de sodium dans le T.H.F.

Le résultat de cette expérience a été négatif, en raison probablement de la présence dans le milieu d'un excès d'ammoniac ; de plus la présence

d'H.M.P.T. venait compliquer le problème de l'isolement du produit. Nous avons donc modifié ces conditions en nous inspirant des travaux de CAUBERE et LOUBINOX (52) qui utilisent le mélange $t\text{BuONa} / \text{NaNH}_2$ dans le T.H.F. pour la formation de carbanions.

Ces auteurs pensent que l'association de ces deux bases, de duretés différentes, aboutit à l'activation de l'une par l'autre ; ils envisagent l'intervention de l'équilibre suivant :

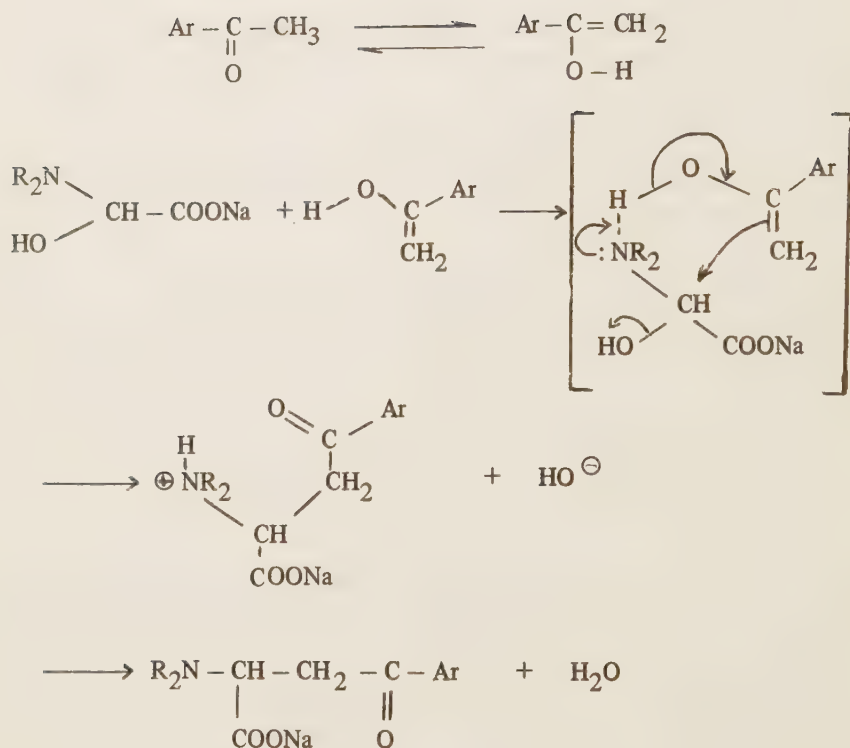


Dans cette expérience, nous faisons agir le mélange de bases sur l'acétophénone et, après élimination de l'ammoniac et filtration, nous obtenons une solution très colorée contenant vraisemblablement une certaine proportion de carbanion : nous ajoutons ensuite cette solution à la suspension d'aminoglycolate de sodium.

Dans ces conditions, nous avons réussi à isoler un produit identique à celui obtenu par la méthode habituelle, mais avec des rendements extrêmement faibles.

Il ne semble donc pas que la réaction de carboxyaminométhylation des cétones fasse intervenir de manière particulière des carbanions.

Ce mécanisme n'est peut-être pas totalement exclu, mais en tous cas, il ne semble pas prédominant. Nous pensons plutôt à un mécanisme de type concerté avec passage par un état de transition cyclique :



La faible alcalinité nécessaire au bon déroulement de la réaction semble en faveur d'un tel mécanisme.

Stabilité des acides amino-2 aroyl-3 propioniques:

Les acides amino-2 aroyl-3 propioniques ne sont stables en solution que dans la mesure où ils sont purs.

En présence d'impuretés acides ou basiques, ils se décomposent plus ou moins rapidement en donnant naissance à divers produits de décomposition.

Ainsi en présence d'un excès d'amine, même sous forme de chlorhydrate, ils donnent lieu à la réaction inverse de la condensation de MANNICH avec retour à la cétone de départ.

En milieu acide, la décomposition ne semble pas se dérouler selon le même processus.

En effet, lorsque l'on veut recristalliser les chlorhydrates de ces composés en les chauffant dans l'alcool, la solution prend une teinte jaune à l'ébullition et par refroidissement, il se sépare des cristaux jaunâtres qui ne correspondent plus aux produits initiaux ; ces cristaux ne contiennent pas d'azote et l'examen de leur spectre infra-rouge révèle la présence d'une double liaison éthylénique.

Le même phénomène se manifeste plus lentement à froid lorsque l'on met ces chlorhydrates en solution dans l'eau ou dans l'alcool.

B - ACCES AUX AMINO-2 ARYL-4 BUTANOLIDES-4.

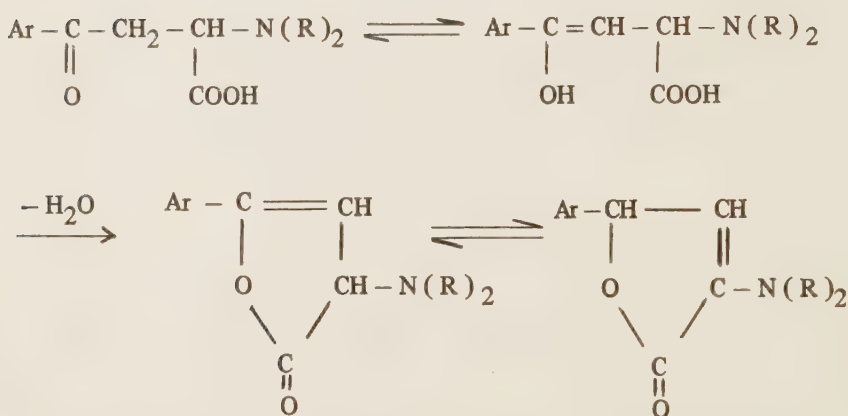
Depuis plusieurs années, l'un des pôles de recherches de notre laboratoire est constitué par l'étude des composés lactoniques, en raison de l'intérêt que présentent ces substances tant sur le plan pharmacologique que biochimique.

Notre attention a donc été attirée tout naturellement vers les modes de préparation des lactones, et nous avons pensé utiliser nos bases de MANNICH obtenues à l'aide de l'acide glyoxylique pour préparer des α -amino-lactones. Mise à part l' α -amino butyrolactone, qui est un produit commercial, ces substances sont relativement peu connues et en tous cas, leurs actions pharmacodynamiques ne semblent pas avoir été prospectées de manière systématique. Seul FEDORCHUK (79) fait allusion à une activité antibactérienne éventuelle. Il restait donc des recherches intéressantes à effectuer dans ce domaine.

a) Préparation d' α -amino-lactones à partir des acides amino-2 aroyl-3 propioniques :

Si l'on considère la structure des acides amino-2 aroyl-3 propioniques, on voit qu'il s'agit de γ - céto-acides. Pour accéder à des α -amino-lactones à partir de tels composés, deux possibilités s'offraient à nous :

1°) Cyclisation directe aux dépens des fonctions carbonyle et carboxyle :



Nous espérons ainsi obtenir des amino-2 aryl-4 buténolides.

Cette cyclisation nécessite un chauffage prolongé avec de l'anhydride acétique, selon une technique décrite par WALTER (266).

Ces conditions, excellentes dans le cas des acides β - aroyl propioniques classiques ne semblent pas convenir avec les dérivés aminés et nous n'avons pu isoler de lactones par ce procédé. Cela ne semble pas tellement étonnant, compte tenu de la stabilité assez réduite de nos bases de MANNICH.

2°) Cyclisation après réduction du carbonyle en fonction alcool secondaire.

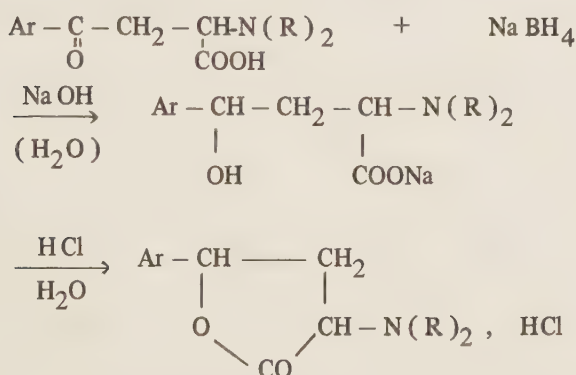
Par cette réaction nous pensions obtenir des α -amino-lactones saturées.

Avec la plupart des dérivés, les résultats ont été satisfaisants. Après avoir essayé divers procédés de réduction, notre choix s'est porté sur la méthode au borohydrure de sodium, agent de réduction particulièrement sélectif ne risquant pas d'atteindre le groupement carboxyle. Dans le cas de nos dérivés, il est nécessaire d'opérer en milieu aqueux alcalin.

Par acidification du mélange réactionnel au moyen d'acide chlorhydrique dilué, l'acide-alcool se cyclise aux dépens du carboxyle libre et du groupement alcoolique en γ .

Nous obtenons ainsi, généralement avec de bons rendements, des amino-2 aryl-4 butanolides-4, à l'état de chlorhydrates.

Le schéma de la réaction est le suivant :



Dans certains cas cependant, nous n'avons pu isoler l'olide à l'état pur, celui-ci se trouvant mêlé à de l'acide-alcool non cyclisé.

Nous pensons qu'il existe un équilibre entre les formes ouverte et fermée, cet équilibre étant plus ou moins déplacé vers la formation de la lactone. La nature et surtout la position des substituants sur le noyau aromatique semblent avoir une influence marquée sur cet équilibre. Ainsi les substituants en position méta ou ortho gênent la cyclisation.

Mécanisme de la Réduction.

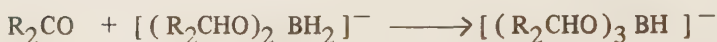
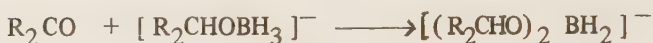
Le mécanisme de la réduction des composés cétoniques par le borohydrure est actuellement chose connue, et nous en rappellerons ici les grandes lignes.

Le bilan global de la réduction peut s'écrire :



La réaction se compose en réalité d'une suite de plusieurs étapes élémentaires au cours desquelles un seul ion hydruure est transféré chaque fois sur une molécule de cétone.

On peut donc envisager avec HOUSE (122) les quatre réactions consécutives suivantes :

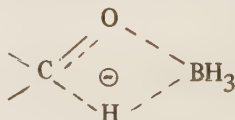


La dernière étape, qui aboutit à l'alcool, peut s'écrire :



La première étape de cette série conduit à l'ion alcoxyborohydrure et est considérée comme l'étape lente de la réaction ; le remplacement d'un ion hydruure par un groupe alcoolate augmente en effet de manière considérable la réactivité de l'ion BH_4^- (37).

Selon GENESTE et LAMATY (91), l'addition nucléophile de l'ion BH_4^- sur le groupement carbonyle conduirait à un état de transition à quatre centres, du type :



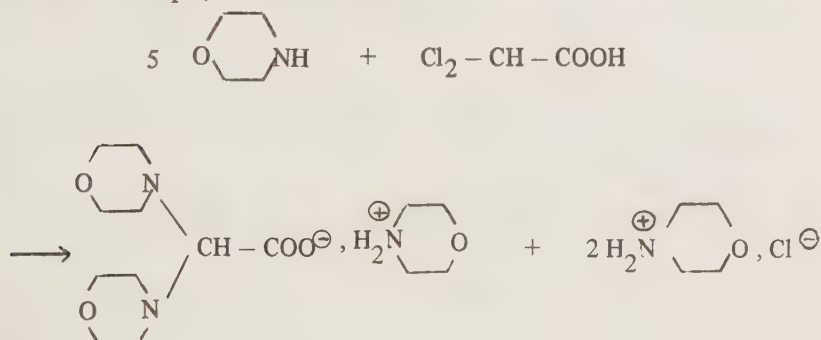
Dans cet état de transition, l'atome de carbone, siège de la réaction acquiert une hybridation sp^3 .

b) Autre voie d'accès aux α -amino-lactones : préparation à partir des oléfines.

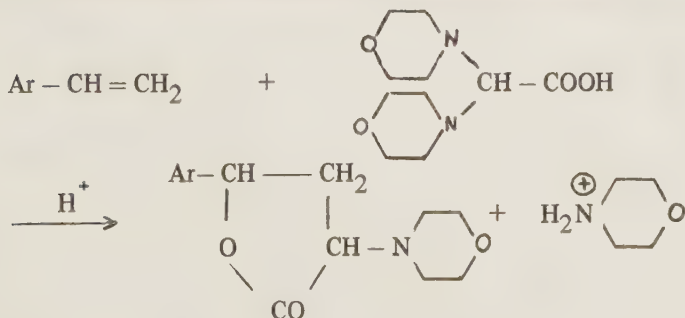
Parallèlement à notre travail et par une voie tout à fait différente, KERFANTO, LE ROY et VENE (135) ont préparé des composés semblables à ceux que nous décrivons, en utilisant comme matières premières des dérivés du styrène.

La méthode consiste à condenser l'acide α, α' di- (N-morpholino) acétique sur une oléfine, en milieu sulfurique concentré.

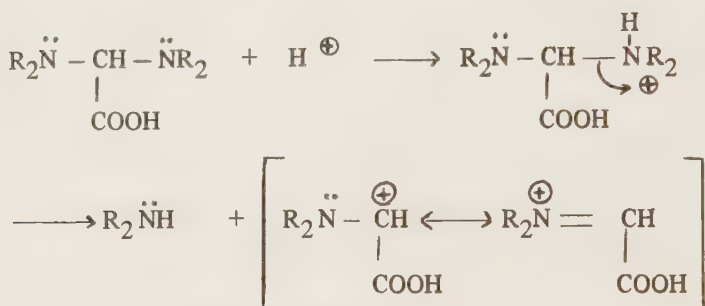
Cet acide est lui-même obtenu par action de la morpholine sur l'acide dichloracétique, suivant la réaction :



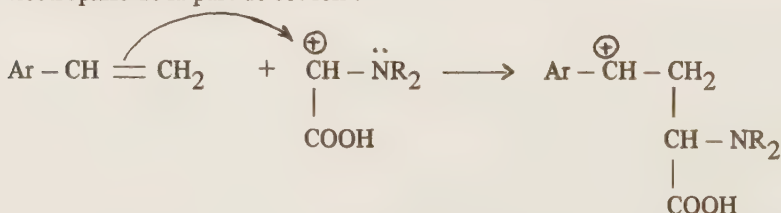
La condensation sur l'oléfine peut se schématiser ainsi :



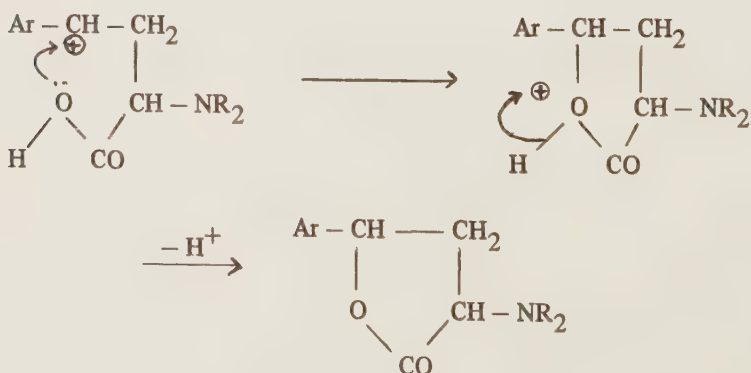
Le mécanisme que nous considérons comme le plus probable ferait intervenir dans une première étape la fixation d'un proton sur l'un des azotes de l' α, α' di-(N-morpholino) éthanoïque qui conduit, par élimination d'une molécule d'amine, à un ion carbénium stabilisé par conjugaison avec l'atome d'azote non éliminé.



Dans un deuxième temps, la molécule d'oléfine subit une attaque électrophile de la part de cet ion :



Il y a ensuite cyclisation sur le carbone portant la charge positive pour donner une α -amino-lactone :



Nous avons nous-même préparé par cette méthode le butanolide dérivé du styrène.

Nous avons constaté que ce produit, d'après ses caractères physico-chimiques et spectraux, pouvait être identifié au composé obtenu à partir de l'acétophénone, par la réaction de MANNICH, suivie de réduction puis de cyclisation.

Cela nous apporte une confirmation supplémentaire sur la structure des lactones préparées selon notre technique.

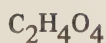
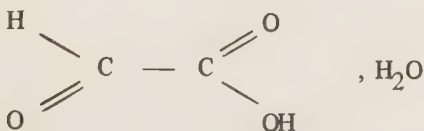
II - PARTIE EXPERIMENTALE

ETUDES CHIMIQUES.

A - MATIERES PREMIERES.

a) Acide Glyoxylique.

Le réactif que nous utilisons est l'acide glyoxylique, monohydraté (origine Fluka).



$$M = 92$$

Il se présente sous forme de cristaux blancs, hygroscopiques, fondant aux environs de 50° , solubles dans l'eau, l'alcool, et le benzène.

Préparation du glyoxylate de sodium :

Le sel de sodium peut être préparé de la manière suivante. On dissout 0,5 mole (46 g) d'acide glyoxylique dans le minimum d'alcool à 95° . On ajoute une quantité équimoléculaire d'hydroxyde de sodium, soit 500 cm³ de soude alcoolique normale. La solution alcoolique est ensuite évaporée sous vide (évaporateur rotatif) : le glyoxylate de sodium apparaît sous forme d'une poudre blanche amorphe.

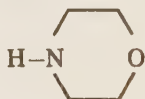
Dosage de la fonction aldéhyde du glyoxylate de sodium.

Afin de vérifier la pureté du glyoxylate de sodium ainsi préparé, nous avons effectué le dosage de la fonction aldéhyde selon la technique décrite par BARTOS et BURTIN (12). Cette méthode met à profit la coloration bleue obtenue par action de l'oxalyldihydrazide sur un dérivé carbonylé, en présence d'ions cuivriques. Les résultats obtenus montrent que la teneur du produit en aldéhyde est de l'ordre de 80 %.

Nous pensons pouvoir expliquer ce phénomène par la formation partielle d'un dérivé hémiacétalique par action de l'alcool à chaud.

b) Amines

1 - Morpholine :



$$M = 87$$

Origine Fluka.

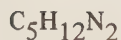
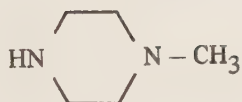
Caractères : liquide mobile, hygroscopique, odeur d'amine caractéristique.

$$E_{760} = 128^\circ, 9$$

$$d_{4}^{20} = 1,007$$

$$n_D^{20} = 1,4535$$

$$\text{Litt. (173) : } n_D^{20} = 1,4540$$

2) *N* Méthyl Pipérazine :

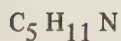
$$M = 100$$

Origine Fluka.

$$E_{760} = 140^\circ$$

$$n_D^{20} = 1,4378$$

$$\text{Litt. (102) : } n_D^{20} = 1,4378$$

3) *Piperidine* :

$$M = 85$$

Origine Prolabo

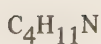
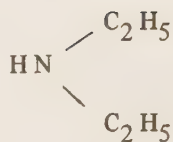
$$E_{760} = 106^\circ$$

$$d_4^{20} = 0,8622$$

$$n_D^{20} = 1,4532$$

$$\text{Litt. (173) : } n_D^{20} = 1,4534$$

4) Diéthylamine :



$$M = 73$$

Origine Prolabo

$$E_{760} = 55^\circ, 5$$

$$d_4^{20} = 0,7074$$

$$n_D^{20} = 1,3860$$

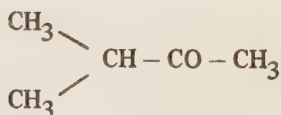
$$\text{Litt. (173) : } n_D^{20} = 1,3864$$

c) Cétones.

1) Cétones du Commerce.

Les cétones employées sont, pour la plupart d'origine FLUKA ou SOCHIBO.

Méthyl-3 butanone-2 (Méthyl-isopropyl cétone)



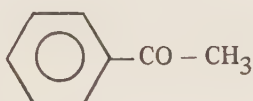
$$M = 86$$

— Liquide incolore, odorant :

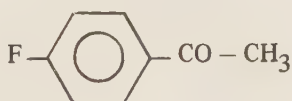
$$E_{752} = 93^\circ$$

$$n_D^{20} = 1,3875$$

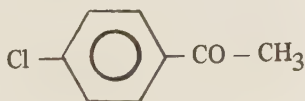
$$\text{Litt. (107) : } n_D^{20} = 1,3875$$

Acétophénone (Phényl-Méthyl cétone, acétyl-benzène) C_8H_8O $M = 120$

— Liquide incolore cristallisant à basse température sous forme de lamelles rectangulaires ($F = 20^\circ, 5$).

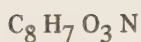
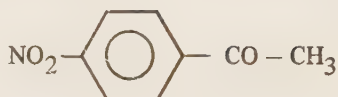
 $E_{760} = 202^\circ$ $n_D^{20} = 1,5341$ Litt. (173) : $n_D^{20} = 1,5341$ *Fluoro-4 acétophénone* C_8H_7OF $M = 138$

— Liquide incolore,

 $E_{10} = 77^\circ - 8^\circ$ $n_D^{20} = 1,5102$ Litt. (107) : $n_D^{25} = 1,5081$ *Chloro-4 acétophénone* (p. chlorophénylméthylcétone). C_8H_7OCl $M = 154,5$

Liquide incolore

 $E_{760} = 737^\circ$ $n_D^{20} = 1,5568$ Litt. (173) : $n_D^{20} = 1,555$

Nitro-4 acétophénone

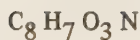
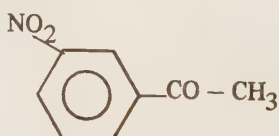
$$\text{M} = 165$$

Cristaux jaune pâle en forme de prismes.

$$\text{E}_{760} = 145^\circ - 52^\circ$$

$$\text{F} = 80 - 1^\circ$$

$$\text{Litt. (107) : F} = 80 - 1^\circ$$

Nitro-3 acétophénone

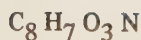
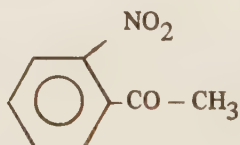
$$\text{M} = 165$$

Cristaux blancs en forme d'aiguilles.

$$\text{E}_{760} = 202^\circ$$

$$\text{F} = 81^\circ$$

$$\text{Litt. (107) : F} = 81^\circ$$

Nitro-2 acétophénone

$$\text{M} = 165$$

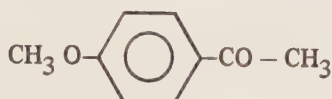
Liquide incolore

$$\text{E}_{10} = 140 - 5^\circ$$

$$n_{\text{D}}^{20} = 1,5470$$

$$\text{Litt. (102) : } n_{\text{D}}^{20} = 1,5468$$

Méthoxy-4 acétophénone (p. acétylanisole).



$$M = 150$$

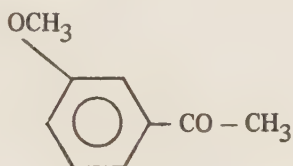
Cristaux incolores en forme de lamelles.

$$E_{15} = 138^\circ - 9^\circ$$

$$F = 40^\circ$$

$$\text{Litt. (107) : } F = 38^\circ - 9^\circ$$

Méthoxy-3 acétophénone ((m) acétylanisole)



$$M = 150$$

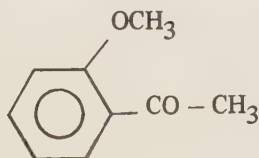
Liquide incolore

$$E_{12} = 125^\circ - 6^\circ$$

$$n_D^{20} = 1,5408$$

$$\text{Litt. (102) : } n_D^{20} = 1,5410$$

Méthoxy-2 acétophénone ((o) acétylanisole)



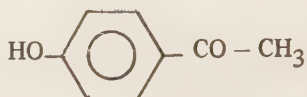
$$M = 150$$

Liquide incolore

$$E_{18} = 131^\circ - 2^\circ$$

$$n_D^{20} = 1,5402$$

$$\text{Litt. (102) : } n_D^{20} = 1,5393$$

Hydroxy-4 acétophénone (p. acétylphénol)

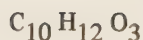
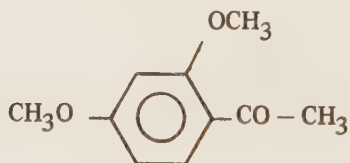
$$\text{M} = 136$$

Cristaux blancs en forme d'aiguilles

$$\text{E}_3 = 149^\circ$$

$$\text{F} = 108^\circ - 110^\circ$$

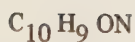
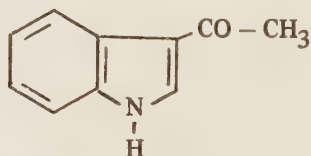
$$\text{Litt. (107) : F} = 109^\circ$$

Diméthoxy-2 -4 acétophénone

$$\text{M} = 180$$

Cristaux rouilles

$$\text{F} = 80^\circ - 2^\circ$$

Acétyl-3 indol (Indolyl-3 méthylcétone)

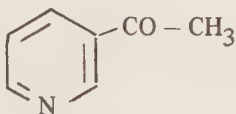
$$\text{M} = 159$$

Cristaux blancs en forme d'aiguilles.

$$\text{F} = 190^\circ - 1^\circ$$

$$\text{Litt. (107) : F} = 190^\circ - 1^\circ$$

Acétyl-3 pyridine (Méthyl pyridyl-2 cétone, acéto-2 pyridine)



$C_7 H_7 ON$

$M = 121$

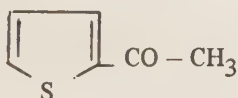
Liquide se colorant en jaune à l'air.

$E_{760} = 220^\circ$

$n_D^{20} = 1,5332$

Litt. (102) : $n_D^{20} = 1,5341$

Acétyl-2 thiophène (Méthyl thienyl-2 cétone, acéto-2 thiénone)



$C_6 H_6 OS$

$M = 126$

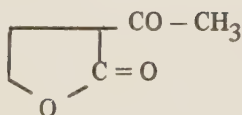
Liquide incolore ;

$E_{760} = 213^\circ - 214^\circ$

$n_D^{20} = 1,5660$

Litt. (107) : $n_D^{20} = 1,5667$

Acétyl-2 butyrolactone



$C_6 H_8 O_3$

$M = 128$

Liquide incolore ;

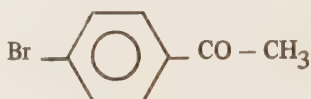
$E_{30} = 142^\circ - 143^\circ$

$n_D^{20} = 1,4591$

Litt. (173) : $n_D^{20} = 1,4590$

2 - Cétones préparées par la réaction de FRIEDEL et CRAFTS

Bromo-4 acétophénone.



$C_8 H_7 OBr$

$M = 199$

Nous employons la méthode proposée par ADAMS et NOLLER (1).

Dans un réacteur de 1000 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant et d'un agitateur à ancre, on introduit 78,5 g (0,5 mole) de bromobenzène en solution dans 200 cm³ de sulfure de carbone. On ajoute ensuite 178 g (1,3 mole) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange réactionnel est porté progressivement à reflux. Lorsque le sulfure de carbone refluë, on ajoute goutte à goutte 41 g (0,4 mole) d'anhydride acétique.

L'addition terminée, on maintient le reflux pendant une heure environ, puis on distille le solvant.

On verse en agitant le mélange encore chaud sur de la glace additionnée d'acide chlorhydrique (300 g de glace + 100 cm³ d'HCl) : une huile brune ne tarde pas à apparaître. On sépare la phase organique de la phase aqueuse et on l'extrait plusieurs fois à l'éther. Les couches éthérées réunies sont lavées plusieurs fois à l'eau glacée, puis avec de la soude à 10% et de nouveau à l'eau ; elles sont enfin desséchées sur du chlorure de calcium anhydre.

Après évaporation de l'éther, on obtient une huile orangée que l'on distille sous pression réduite. Une première fraction distillant entre 60° et 80° sous 6 à 7 torr. est éliminée; on recueille la fraction passant entre 100° et 105° : le produit se prend en masse par refroidissement : il se présente en paillettes blanches d'odeur aromatique.

Poids obtenu : 67 g.

Rendement : 67 %

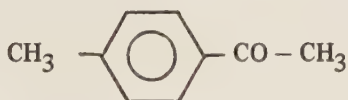
$F = 50^\circ - 2^\circ$

Litt. (107) : $F = 51^\circ$

Remarques :

1) Si la décomposition du chlorure d'aluminium par l'eau est totale, on obtient un produit blanc qui cristallise facilement; dans le cas contraire, le distillat est coloré en rouge et cristallise mal par refroidissement, il est nécessaire de le redistiller pour avoir un produit pur.

2) Il est nécessaire d'employer une colonne à distiller relativement courte et de ne pas envoyer d'eau froide dans le réfrigérant afin d'éviter une cristallisation prématurée du produit.

Méthyl-4 acétophénone :

$$M = 134$$

Nous employons une technique identique à celle décrite pour la bromo - 4 acétophénone.

En partant de 46g (0,5 mole) de toluène, nous obtenons 45 g d'un liquide incolore.

Rendement : 68 %

$$E_5 = 75^\circ - 76^\circ$$

$$\text{Litt. (107) : } E_7 = 93^\circ - 5^\circ$$

$$n_D^{20} = 1,5329$$

$$\text{Litt. (107) : } n_D^{20} = 1,5335$$

Acetyl - 4 biphenyle (p. phénylacétophénone) $C_{14}H_{12}O$ $M = 196$

Nous nous sommes inspirés pour cette préparation des différentes techniques décrites dans la littérature (84).

Dans un réacteur de 1000 cm³ muni d'un réfrigérant et d'un dispositif d'agitation, on introduit un mélange de 77 g (0,5 mole) de biphenyle et de 46,5 g (0,6 mole) de chlorure d'acétyle, en solution dans 350 cm³ de sulfure de carbone.

On ajoute progressivement et en refroidissant 66,7 g (0,5 mole) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange prend une teinte jaune-vert, puis vert foncé et s'épaissit peu à peu.

L'addition terminée, on agite encore le mélange pendant deux à trois heures, puis on l'abandonne 48 heures à la température du laboratoire.

On distille le solvant, et après refroidissement, on verse le mélange sur de la glace contenant 100 à 150 cm³ d'HCl concentré. Le mélange pâteux obtenu prend une teinte beige pâle et cristallise peu à peu.

Après 30 minutes de repos, on sépare les cristaux par filtration et on les lave à l'eau acidulée, puis à l'eau pure.

On obtient 172 g de produit brut que l'on recristallise dans l'alcool à 95°.

Poids obtenu : 89 g

Rendement : 90 %

F = 120 - 1°

Litt. (107) : F = 120 - 1°

B - SYNTHÈSE DES ACIDES AMINO- 2 ACYL-3 PROPIONIQUES

a) Technique générale de préparation :

Dans un erlenmeyer de 500 cm³ muni d'un dispositif d'agitation, on met en suspension 19,2 g (0,2 mole) de glyoxylate de sodium dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est refroidi à 0° et l'on ajoute goutte à goutte et en agitant une solution de 17,4 g (0,2 mole) de morpholine en solution dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne. L'agitation est maintenue pendant 1 à 2 heures. Durant ce temps, le mélange s'épaissit jusqu'à former une crème d'aspect blanchâtre.

On ajoute progressivement 0,2 mole de méthylcétone pure ou en solution dans le T.H.F. et l'on maintient l'agitation pendant 2 heures. Le mélange se fluidifie et jaunit légèrement. On l'abandonne durant 12 heures à la température du laboratoire.

Le pH du milieu se situe alors entre 8 et 9, on l'acidifie par addition d'éther chlorhydrique jusqu'à pH = 5 (essais à la touche). Le chlorure de sodium précipite ainsi qu'une certaine quantité de chlorhydrate de morpholine provenant de l'amine qui n'a pas réagi. Après quelques minutes d'agitation le précipité est séparé par filtration et le filtrat évaporé sous vide, à une température inférieure à 50°. On obtient un résidu huileux de couleur foncée que l'on dessèche sous vide, dans une enceinte contenant de l'anhydride phosphorique et de la potasse.

Ce résidu est repris par 100 à 150 cm³ d'acétone à l'ébullition, puis par plusieurs fractions de 100 cm³ d'alcool éthylique bouillant.

Après refroidissement, les liqueurs acétonique et alcooliques abandonnent peu à peu des micro-cristaux légèrement colorés en jaune.

Les cristaux sont filtrés, lavés avec un peu d'acétone ou d'alcool et essorés.

Le rendement final des opérations atteint, dans les cas favorables, 30 à 35 %.

Purification des produits : la plupart de nos produits sont extrêmement difficiles à purifier par recristallisation ; cela tient vraisemblablement à leur structure d' α -amino-acide. La meilleure méthode consiste à les traiter plusieurs fois par le minimum d'alcool à l'ébullition ; cet alcool se colore plus ou moins alors que les cristaux deviennent de plus en plus blancs.

Remarques :

1) Nous avons utilisé le chloroforme comme solvant ; dans certaines condensations les rendements sont généralement inférieurs à ceux obtenus au sein du tétrahydrofuranne ; cela tient au fait que les produits bruts obtenus sont beaucoup moins purs et nécessitent plusieurs reprises par l'acétone.

2) Pour les condensations effectuées avec les autres amines (diéthylamine, pipéridine, N - méthylpiperazine), nous avons employé des conditions identiques à celles décrites pour la morpholine ; nous avons choisi, dans ce cas, l'acétophénone comme type de composé cétonique.

Avec la N-méthylpiperazine, les résultats sont comparables à ceux obtenus avec la morpholine. Par contre la diéthylamine conduit à des huiles dont on ne peut extraire aucune substance définie ; quant à la pipéridine, après extraction à l'alcool, nous isolons du chlorhydrate de pipéridine dans une proportion correspondant à l'amine de départ.

b) Essais d'élucidation du mécanisme :

1 - Emploi de l'amidure de sodium :

Dans un erlenmeyer de 250 cm³, on met en suspension 4,8 g (0,05 mole) de glyoxylate de sodium dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne. On ajoute, goutte à goutte et en refroidissant 4,35 g (0,05 mole) de morpholine ; puis on agite le mélange pendant 1 heure.

D'autre part, on prépare une solution équimoléculaire (0,05 mole) d'acétophénone (6 g) et d'amidure de sodium (2 g) dans un mélange de 18 cm³ de Tétrahydrofuranne et de 2 cm³ d'hexaméthylphosphotriamide. La solution de teinte brun foncé, est ajoutée progressivement à la suspension précédente.

La coloration disparaît au fur et à mesure de l'addition. On agite pendant 2 heures, puis on abandonne le mélange 12 heures à la température du laboratoire. On le traite ensuite comme dans la technique générale. Les résultats obtenus par cette méthode sont décevants.

2 - Emploi du couple amidure de sodium-tertiobutylate de sodium :

Nous préparons la suspension d'amino glycolate de sodium de la même façon que précédemment et en partant des mêmes quantités de réactif.

Par ailleurs, nous préparons la solution de carbanion de la manière suivante : à 2 g (0,05) d'amidure de sodium en suspension dans 30 cm³ de T.H.F. on ajoute une solution de 0,025 mole de tertibutanol dans le T.H.F. en maintenant la température vers 30°. On porte ensuite le mélange à 45° pendant 30 minutes, puis l'on ajoute 6 g (0,05 mole) d'acétophénone et on continue le chauffage pendant 1 heure à 45°.

La solution se colore fortement. Après filtration, on ajoute cette solution à la suspension précédente et l'on maintient le mélange sous agitation pendant 2 heures. On poursuit les opérations selon la technique habituelle.

Dans ces conditions, nous obtenons 1 g d'acide morpholino-2 benzoyl - 3 propionique.

Rendement : 8 %

F = 167° – 168°

c) Préparation des chlorhydrates :

Dans un barboteur de 250 cm³, on introduit 0,01 mole d'acide amino - 2 acyl - 3 propionique en suspension dans 30 cm³ d'éthanol absolu. Dans le mélange refroidi à 0°, on fait passer un courant de gaz chlorhydrique desséché jusqu'à dissolution totale du produit.

On ajoute ensuite de l'éther anhydre jusqu'à apparition d'un trouble et laisse reposer le mélange ; le chlorhydrate apparaît progressivement sous forme de petits cristaux blancs. Après filtration, le produit est lavé à l'éther anhydre, essoré et séché sous vide.

Les rendements sont de l'ordre de 80 %. Les produits obtenus sont généralement d'une pureté suffisante.

Les essais de recristallisation dans l'alcool ou dans des mélanges alcool-éther ont conduit à des déconvenues en raison de l'instabilité de ces produits à chaud en milieu acide.

d) Caractères généraux :

Les acides amino-2 acyl - 3 propioniques se présentent sous forme de poudres microcristallines blanches ou légèrement jaunâtres, sans odeur particulière.

Ces substances se décomposent au-dessous de leur point de fusion, ce qui rend cette détermination délicate. Nous avons choisi la méthode de la platine chauffante qui consiste à observer au microscope la fusion des produits, placés entre lame et lamelle.

Ces composés sont très peu solubles dans l'eau neutre et dans l'alcool, insolubles dans la plupart des solvants organiques ; ils sont relativement solubles dans le diméthylformamide et dans le diméthylsulfoxyde ; ils présentent un caractère amphotère très marqué résultant de leur structure d'acide-amino, nous avons mis à profit cette propriété pour solubiliser nos produits en vue d'une étude bactériologique ; nous avons préparé des chlorures et des sels sodiques.

Les sels sodiques semblent plus stables en solution aqueuse que les chlorures.

Bien que possédant dans leur molécule un carbone asymétrique (carbone 2), aucun de ces composés ne présente de pouvoir rotatoire.

Les analyses élémentaires ont été effectuées sur l'autoanalyseur Technicon « C.H.N. » *

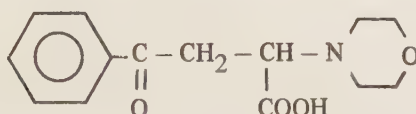
* Nous remercions vivement la Société FERLUX pour la réalisation de ces analyses.

PRODUITS PREPARES

1°) Composés obtenus à partir de cétones aromatiques :

Acide (N morpholino) - 2 benzoyl - 3 propionique

1



$C_{14} H_{17} O_4 N$

$M = 263$

Matière première : acétophénone 12 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 16 g ; Rendement : 30 %

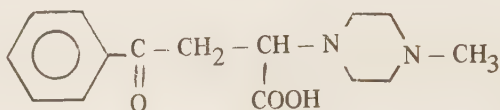
F = 164 - 167 ° ; Litt. (20) : F = 166°

Chlorhydrate : F = 147°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	63,9	63,8
H	6,46	6,52
N	5,32	5,18

Acide (méthyl - 4' piperazino- 1') 2 benzoyl-3 propionique 2



$C_{15}H_{20}O_3N_2$

M = 276

Matière première : acétophénone 12 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 6,5 g

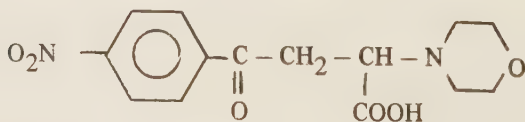
Rendement : 12 %

F = 219 - 220°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	65,2	64,7
H	7,24	7,45
N	10,1	10,7

Acide (N - morpholino) - 2 (p) -nitrobenzoyl - 3 propionique 3



$C_{14}H_{16}O_6N_2$

M = 308

Matière première : (p) -nitroacétophénone : 33 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 15 g

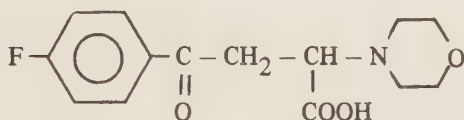
Rendement : 25 %

F = 166°

Chlorhydrate : F = 147 - 150°.

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	54,5	54,3
H	5,19	5,26
N	9,10	8,97

Acide (*N*-morpholino) -2 (*p*) -fluoro benzoyl-3 propionique 4 $C_{14}H_{16}O_4NF$ $M = 281$ Matière première : 9 (*p*) -fluoroacétophénone : 27,6 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 15,5 g

Rendement : 29 %

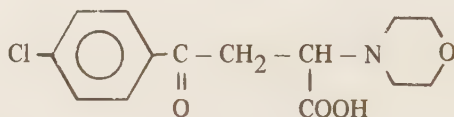
F = 163 - 166°

Chlorhydrate : F = 148 - 150°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	59,8	59,6
H	5,69	5,75
N	4,98	5,14
F	6,76	6,79

Acide (N morpholino) - 2 (p) - chloro benzoyl - 3 propionique 5



$C_{14}H_{16}O_4NCl$

$M = 297,5$

Matière première : (p) - chloro acétophénone : 30 ,8 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 22 g

Rendement : 37 %

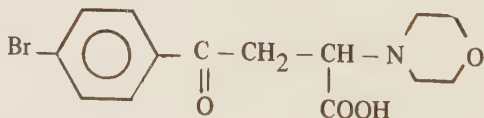
F = 166 - 169°

Chlorhydrate : F = 145°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	56,5	56,3
H	5,38	5,54
N	4,70	4,79
Cl	11,9	12,6

Acide (N morpholino) - 2 (p) bromo benzoyl - 3 propionique 6



$C_{14}H_{16}O_4NBr$

$M = 342$

Matière première : (p) bromoacétophénone : 39,8 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 12 g

Rendement : 18 %

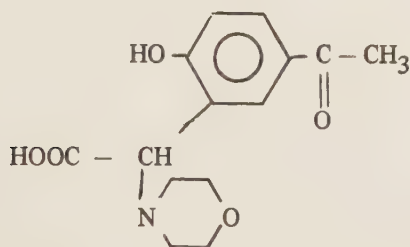
F = 154 - 155°

Chlorhydrate : F = 135 - 139°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	49,1	48,3
H	4,67	5,40
N	4,09	4,63
Br	23,39	22,78

Acide (*N* morpholino) - 2 (hydroxy - 2' acétyl - 5 ') - phénylacé-
tique 7


 $C_{14}H_{17}O_5N$

M = 279

Matière première : (p) - hydroxyacétophénone : 27,3 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 14 g

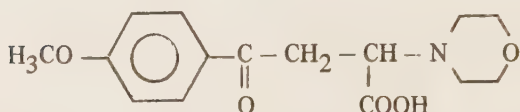
Rendement : 25 %

F = 184 - 185 °

Analyse :

	Calc %	Trouvé %
C	60,2	59,1
H	6,09	6,10
N	5,02	4,96

Acide (*N* morpholino) - 2 (*p*) méthoxy benzoyl - 3 propionique 8



$C_{15} H_{19} O_5 N$

$M = 293$

Matière première : (*p*) - méthoxyacétophénone : 30 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 25 g

Rendement : 40 %

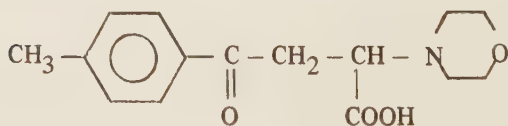
F = 190 - 195°

Chlorhydrate : F = 170°

Analyse :

	Calc %	Trouvé %
C	61,4	61,3
H	6,48	6,47
N	4,78	4,79

Acide (*N* morpholino) - 2 (*p*) - méthyl benzoyl - 3 propionique 9



$C_{15} H_{19} O_4 N$

$M = 277$

Matière première : (*p*) - méthylacétophénone 26,8 g (0,2 mole).

Poids obtenu : 13 g

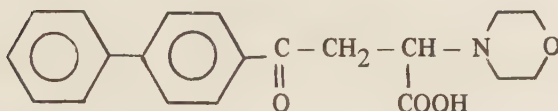
Rendement : 23 %

F = 150 - 155°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	59,4	58,7
H	6,50	6,65
N	4,33	4,89

Acide (*N* morpholino) - 2 (*p*) - phényl benzoyl - 3 propionique 10

C₂₀ H₂₁ O₄ N

M = 349

Matière première : (*p*) - phénylacétophénone : 39,4 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 9 g

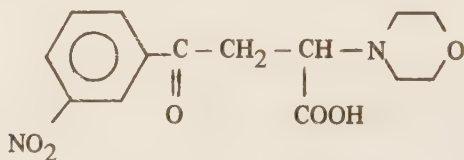
Rendement : 12 %

F = 175 - 180°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	68,7	68,1
H	6,01	6,45
N	4,01	3,95

Acide (*N* morpholino) - 2 (*m*) - nitrobenzoyl - 3 propionique 11



$C_{14} H_{16} O_6 N_2$

$M = 308$

Matière première : (*m*) - nitroacétophénone : 33 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 12 g

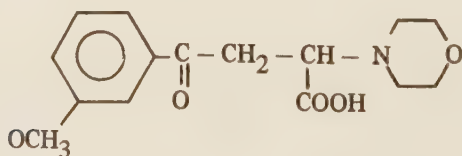
Rendement : 19 %

F = 155 - 160°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	54,5	53,9
H	5,19	5,30
N	9,10	8,87

Acide (*N* morpholino) - 2 (*m*) - méthoxy benzoyl - 3 propionique 12



$C_{15} H_{19} O_5 N$

$M = 293$.

Matière première : (*m*) - méthoxyacétophénone : 30 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 14,5 g

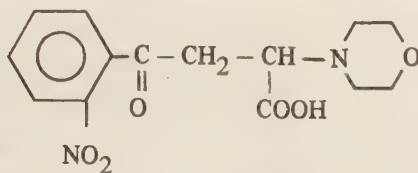
Rendement : 25 %

F = 203 - 204°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	61,4	61,1
H	6,48	6,54
N	4,78	4,90

Acide (*N* morpholino) - 2 (*o*) - nitrobenzoyl - 3 propionique 13



$C_{14} H_{16} O_6 N_2$

$M = 308$

Matière première : (*o*) - nitroacétophénone : 33 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 10 g

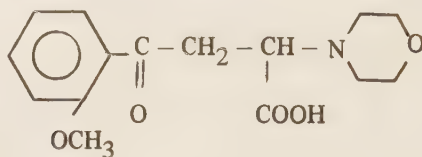
Rendement : 16 %

F = 215 - 216°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	54,5	53,8
H	5,19	5,02
N	9,1	8,78

Acide (N morpholino)- 2 (o) méthoxybenzoyl - 3 propionique 14



$C_{15} H_{19} O_5 N$

$M = 293$

Matière première : (o) méthoxyacétophénone : 30 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 12 g

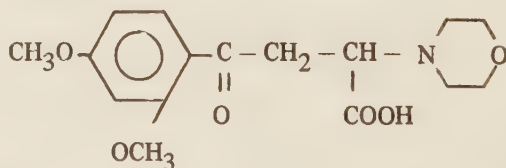
Rendement : 20,5 %

F = 195 - 200°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	61,4	60,9
H	6,48	6,30
N	4,78	4,65

Acide (N morpholino)- 2 diméthoxy-2' -4' benzoyl-3 propionique 15



$C_{16} H_{21} O_6 N$

$M = 323$

Matière première : diméthoxy-2-4 acétophénone : 36 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 17,5 g

Rendement : 27 %

F = 178 - 184°

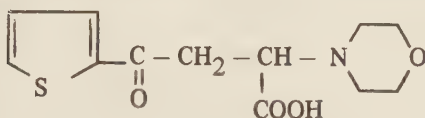
Chlorhydrate : F = 155 - 160°.

Analyse

	Calc. %	Trouvé %
C	59,4	59,7
H	6,50	6,65
N	4,33	4,89

2°) Composés obtenus à partir de cétones hétérocycliques

Acide (N morpholino)- 2 (thényl 2')- 3 propionique 16



$C_{12}H_{15}O_4NS$

$M = 269$

Matière première : acétyl-2-thiophène : 25,2 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 12 g

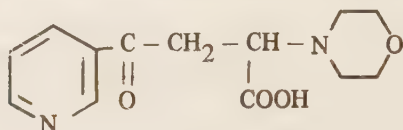
Rendement : 22 %

F = 180 - 181°.

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	52,93	52,97
H	5,57	5,49
N	5,20	5,42
S	11,8	11,66

Acide (N morpholino)- 2 nicotinoyl- 3 propionique 17



$C_{13} H_{16} O_4 N_2$

$M = 240$

Matière première : acétyl-3 pyridine : 24,2 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 8 g

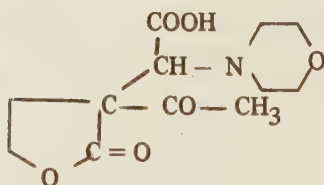
Rendement : 17 %

F = 214 - 215°

analyse

	Calc. %	Trouvé %
C	65,0	64,6
H	6,66	6,32
N	11,6	11,2

Acétyl-2 carboxy N morpholino méthyl -2 butanolide-4 18



$C_{12} H_{17} O_6 N$

$M = 271$

Matière première : acétyl-2 butyrolactone : 25,6 g (0,2 mole)

Poids obtenu : 37 g

Rendement : 70 %

F = 173 - 174°

Analyse

	Calc. %	Trouvé %
C	53,13	53,26
H	6,27	6,78
N	5,16	4,60

C - PREPARATION DES AMINO - 2 ARYL - 4 BUTANOLIDES - 4

a) Technique générale :

Dans 10 cm³ de soude aqueuse normale, on dissout 0,01 mole d'acide amino-2 aroyl-3 propionique. A cette solution, on ajoute un excès (0,01 mole) de borohydrure de sodium sec, puis on agite le mélange pendant 2 heures à la température du laboratoire. Il se produit une effervescence qui se poursuit pendant toute la durée de l'agitation.

Le mélange refroidi à 0° est ensuite acidifié par de l'acide chlorhydrique à 20 % jusqu'à un pH voisin de 1.

Après 1 heure de repos, on concentre sous vide à une température ne dépassant pas 40°.

Le résidu sec est repris par l'alcool absolu, et la solution filtrée, afin d'éliminer le chlorure de sodium formé au cours de la réaction.

Le filtrat alcoolique abandonne progressivement des cristaux d'aminolactone à l'état de chlorhydrate.

Les produits obtenus sont recristallisés dans l'alcool à 95°. Les rendements varient entre 20 et 60 %.

b) Synthèse du morpholino-2 phényl-4 butanolide-4 à partir du Styrène

Nous avons utilisé la technique de KERFANTO (135) qui consiste à condenser l'acide α , α' di - (N-morpholino) - acétique sur le styrène en milieu sulfurique concentré. Cette synthèse se fait en deux étapes :

1°) Préparation de l' α , α' (N morpholino) acétate de morpholinium :

Dans un ballon de 250cm³ refroidi par de l'eau glacée et contenant 10,9 g (0,0125 mole) de morpholine anhydre, on ajoute goutte à goutte et en agitant 3,22 g (0,025 mole) d'acide dichloroacétique dissous dans 40 à 50 cm³ d'éther anhydre.

L'addition terminée, la solution étherée est filtrée, le résidu est lavé à l'acétone anhydre et séché sous vide phosphorique. On obtient 14 g de produit brut.

2°) Préparation du morpholino-2 phényl-4 butanolide-4

Dans 20 cm³ d'un mélange à parties égales d'oléum et d'acide acétique cristallisable, on introduit successivement 11 g du sel de morpholinium obtenu au cours de l'étape précédente et 2,08 g (0,02 mole) de styrène.

Le mélange est maintenu à 50 - 60° pendant 24 heures sous agitation.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué avec 100cm³ d'eau, puis neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le produit est ensuite extrait à l'éther à 2 ou 3 reprises ; la phase étherée est lavée et séchée sur sulfate de soude. Par barbotage d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux, le chlorhydrate d'amino-lactone précipite et est isolé par filtration.

On peut le purifier par recristallisation dans l'alcool à 95°.

Par cette méthode, nous obtenons 1,15 g de produit fondant avec décomposition vers 170°.

Litt. (135) : F = 177°

Rendement : 20 %

c) caractères généraux.

Les chlorhydrates d'amino-2 aryl-4 butanolide-4 se présentent sous forme de solides blancs cristallisés en lamelles ou en longues aiguilles assez solubles dans l'eau, l'alcool, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde .

Les solutions aqueuses présentent une bonne stabilité sauf en présence de traces d'alcalis.

La fonction lactone peut être mise en évidence par la coloration rouge-violet obtenue par l'action de l'hydroxylamine puis des sels ferriques (193). Il y a formation d'un acide hydroxamique révélé par les ions Fe⁺⁺⁺ .

2) à partir de 2,08 g de styrène (0,02 mole) suivant la méthode décrite précédemment.

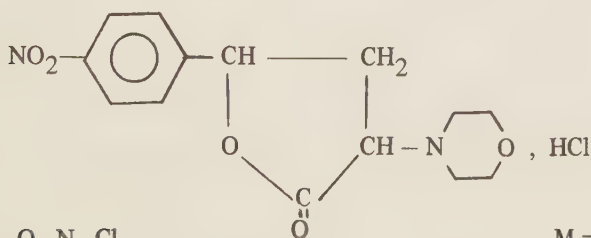
Poids obtenu : 1,15 g
F = 170° (décomposition)

Rendement : 20 %

Analyse

	Calc. %	Trouvé %
C	59,25	59,17
H	6,42	6,57
N	4,93	5,03
Cl	12,52	12,50

- Morpholino-2 (p) nitrophényl-4 butanolide-4 (chlorhydrate) 20



C₁₄ H₁₇ O₅ N₂ Cl

M = 328,5

Matière première : acide (N morpholino)-2 (p) nitrobenzoyl-3 propionique : 3,08 g (0,01 mole)

Poids obtenu : 1 g

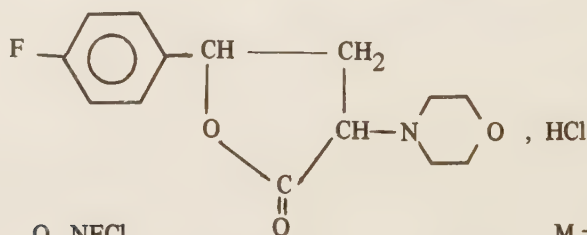
Rendement : 30 %

F = 207 - 208°

Analyse

	Calc. %	Trouvé %
C	51,14	50,93
H	5,17	5,15
N	8,52	8,40
Cl	10,80	10,92

- Morpholino-2 (p) fluorophényl-4 butanolide-4 (chlorhydrate) 21



$C_{14}H_{17}O_3NCl$

$M = 301,5$

Matière première : acide (N morpholino)-2 (p) fluorobenzoyl-3 propionique : 2,81 g (0,01 mole)

Poids obtenu : 1 g

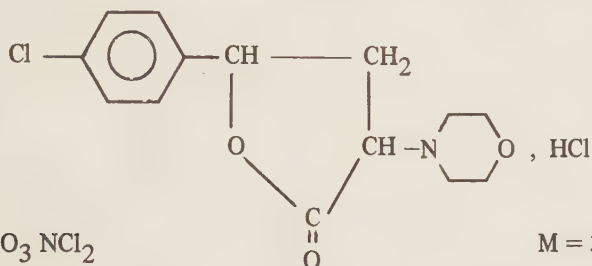
Rendement : 33 %

F = 203 - 204°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	55,72	55,59
H	5,64	5,65
N	4,64	4,59
Cl	11,77	11,85
F	6,30	6,35

- Morpholino-2 (p) chloro phényl-4 butanolide- 4 (chlorhydrate) 22



$C_{14} H_{17} O_3 NCl_2$

M = 318

Matière première : acide (N morpholino) 2 (p) chloro benzoyl-3 propionique : 2,97 g (0,01 mole)

Poids obtenu : 1,2 g

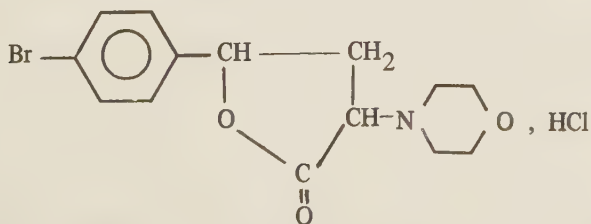
Rendement : 37 %

F = 193 - 194°

Analyse

	Calc. %	Trouvé %
C	52,83	52,80
H	5,34	5,47
N	4,40	4,42
Cl	22,33	22,32

- Morpholino -2 (p) bromophényl-4 butanolide-4 (chlorhydrate) 23



$C_{14} H_{17} O_3 NBrCl$

M = 362,5

Matière première : acide (N morpholino) 2 (p) bromo benzoyl-3
propionique : 3,42 g (0,01 mole)

Poids obtenu : 0,8 g

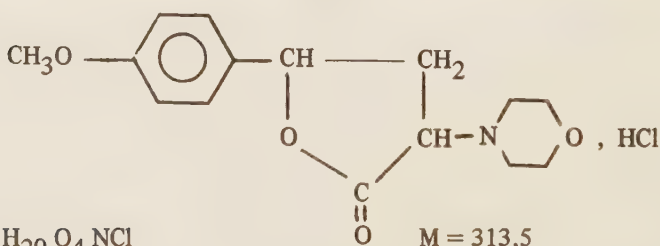
Rendement : 22 %

F = 210 - 211°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	46,34	45,91
H	4,68	4,44
N	3,68	3,65
Br	22,06	21,95
Cl	9,79	9,60

- Morpholino-2 (p) méthoxy phényl-4 butanolide-4 (chlorhydrate) 24



$\text{C}_{15} \text{H}_{20} \text{O}_4 \text{NCl}$

M = 313,5

Matière première : acide (N morpholino)-2 (p) méthoxybenzoyl-3

Propionique : 2,93 g (0,01 mole)

Poids obtenu : 1,3 g

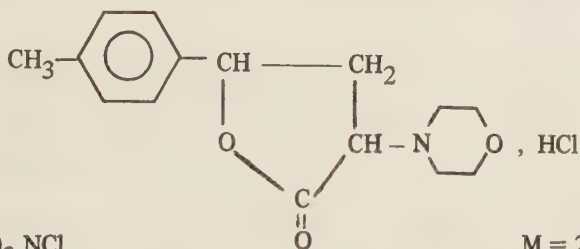
Rendement : 41 %

F = 198°

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	57,41	57,02
H	6,38	6,21
N	4,46	4,44
Cl	11,32	11,50

- Morpholino-2 (p) méthyl phényl-4 butanolide-4 (chlorhydrate) 25



$C_{15} H_{20} O_3 NCl$

$M = 297,5$

Matière première : acide (N morpholino)-2 (p) méthyl benzoyl-3
propionique : 2,77 g (0,01 mole)

Poids obtenu : 0,9 g

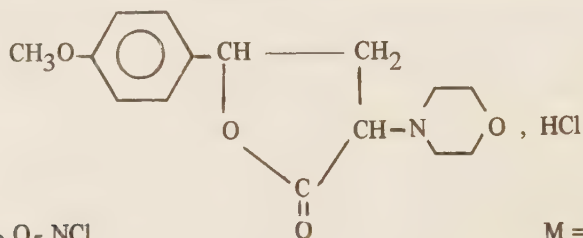
Rendement : 30 %

$F = 215 - 220^{\circ}$.

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	60,5	59,8
H	6,72	6,80
N	4,70	4,65
Cl	11,90	11,85

- Morpholino-2 diméthoxy-2'-4' phényl-4 butanolide-4 (chlorhydrate) 26



$C_{16} H_{22} O_5 NCl$

$M = 343,5$

Matière première : acide (N morpholino)-2 (diméthoxy-2'-4') benzoyl-3 propionique : 3,23 g (0,01 mole)

Poids obtenu : 0,80 g

Rendement : 23 %

$F = 209 - 210^{\circ}$.

Analyse :

	Calc. %	Trouvé %
C	55,73	55,60
H	6,67	6,71
N	4,06	4,02
Cl	10,30	10,52

II - ETUDE DES STRUCTURES

Nous avons étudié la structure des produits préparés au cours de ce travail en faisant appel à des techniques spectrographiques.

La spectrographie de résonance magnétique nucléaire ne nous a pas été d'un grand secours, en raison de la solubilité insuffisante de ces produits dans les solvants classiques de R. M. N., y compris le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde.

Par contre la spectrographie dans l'ultra-violet et surtout celle dans l'infra-rouge nous ont apporté des renseignements intéressants.

A - SPECTRES ULTRA-VIOLETS

* Les spectres ultraviolets ont été exécutés sur un appareil enregistreur BECKMAN DB - G.

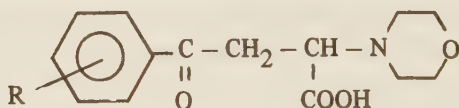
L'absorption a été déterminée entre 200 et 350 mμ

Parmi les acides amino-2 aroyl-3 propioniques, nous avons choisi six composés diversement substitués sur le noyau aromatique (n° 1, 3, 4, 8, 11, 13).

Dans tous les cas, nous avons utilisé des solutions aqueuses à la concentration de $2,5 \cdot 10^{-5}$.

* L'examen des spectres appelle les quelques commentaires suivants :

- Nos produits ne présentent entre 200 et 350 mμ qu'un seul maximum d'absorption, dû à la présence du noyau aromatique. Nous avons rassemblé dans le tableau suivant, les valeurs de ce maximum :



N°	R	λ (mμ)
1	H	247
3	(p) NO ₂	230
4	(p) F	245
8	(p) OCH ₃	222
11	(m) NO ₂	227
13	(o) NO ₂	227

Nous voyons que le maximum est abaissé pour tous les dérivés substitués, quelle que soit la nature ou la position des substituants.

- Les longueurs d'ondes du maximum se trouvent dans les limites définies par la littérature pour les acétophénonnes substituées (189).

Le groupe α - amino-acide n'influe donc pas notablement sur la position de la bande d'absorption du noyau aromatique ; cela semble logique compte tenu de son éloignement du noyau.

- Les dérivés substitués en para par un groupement NO_2 ou OCH_3 (composés 3 et 8) présentent un point d'inflexion au-dessus du maximum d'absorption. Ce phénomène correspond, selon toutes probabilités, à l'existence d'associations sous forme de complexes de transfert de charge, associations renforcées par la présence en para de groupements à effet mésomère important.

B) SPECTRES INFRA-ROUGES

Les spectres infra-rouges ont été réalisés sur un appareil BECKMAN IR8, linéaire en nombre d'ondes.

La première partie des spectres, située entre 4000 et 2000 cm^{-1} , a été tracée après broyage de la substance et mise en suspension dans l'hexachlorobutadiène.

La seconde partie, entre 2000 et 600 cm^{-1} a été obtenue en utilisant la technique des pastilles de bromure de potassium.

Pour l'interprétation des spectres, nous avons fait appel aux ouvrages de L.J. BELLAMY (16), K. NAKANISHI (180) et C.N.R. RAO (206).

Nous avons essayé de retrouver les principales bandes correspondant aux groupements caractéristiques de nos produits.

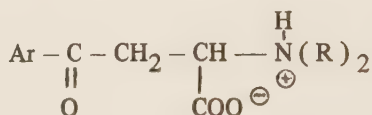
a) Acides amino-2 aroyl-3 propioniques :

Entre 4000 et 2000 cm^{-1} , tous les spectres présentent deux zones d'absorption :

- L'une, située entre 3000 et 2800 cm^{-1} , est constituée par un ensemble de pics aigus et de faible intensité, correspondant aux vibrations de valence des différents groupements méthyléniques présents dans la molécule.

- L'autre, située entre 2500 et 2100 cm^{-1} , se manifeste par une bande irrégulière et très étalée, caractéristique des groupements $(\text{NH})^+$.

Cela, joint au fait que les bandes dues à la fonction acide carboxylique n'apparaissent pas sur ces spectres, prouve que les acides amino-2 aroyl-3 propioniques se trouvent sous une forme ionisée, tout comme les acides α -aminés classiques :



Cette structure est d'ailleurs confirmée par la présence de deux pics carboxylate situés respectivement à 1400 cm^{-1} et aux environs de 1600 cm^{-1} .

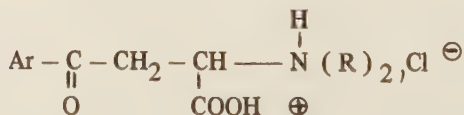
Ce dernier pic se confond souvent avec l'absorption due au noyau aromatique.

N. B.

Pour les *chlorhydrates*, les pics (COO^-) sont remplacés par une bande située aux alentours de 1700 cm^{-1} . Cette bande, qui se manifeste sous forme d'un pic net ou d'un simple épaulement, correspond à la vibration de valence $\nu(\text{C}=\text{O})$ du carbonyle carboxylique.

De plus, une absorption importante entre 3000 et 2500 cm^{-1} , due aux vibrations $\nu(\text{OH})$ de la fonction acide, vient se juxtaposer à la bande ammonium $\nu(\text{HN}^+)$, par ailleurs plus intense que précédemment.

Les chlorhydrates ont donc la structure suivante :



Dans la région du spectre située entre 2000 et 600 cm^{-1} , on trouve d'autres bandes communes à tous ces composés.

Vers 1680 cm^{-1} , on retrouve le pic dû à la vibration de valence ν ($\text{C}=\text{O}$) du carbonyle cétonique en α du noyau aromatique.

Le noyau aromatique lui-même se caractérise par la présence constante de deux pics situés respectivement vers 1590 et 1450 cm^{-1} .

D'autre part la région du spectre située vers les plus bas nombres d'onde nous renseigne sur les substitutions présentes sur le noyau.

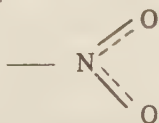
Ainsi le dérivé non substitué nous montre deux bandes : l'une à 760 , l'autre à 690 cm^{-1} ; ces bandes correspondent aux vibrations de déformations hors du plan, dues à la présence des 5 hydrogènes adjacents sur le noyau. On retrouve deux pics situés à peu près aux mêmes emplacements dans les dérivés substitués en méta, alors que les dérivés ortho et para ne présentent qu'un seul pic caractéristique situé respectivement vers 750 cm^{-1} et 830 cm^{-1} .

Enfin, sur tous les spectres des composés préparés à l'aide de la morpholine, apparaît un pic intense aux alentours de 1100 cm^{-1} ; ce pic correspond à la vibration de valence ν ($\text{C}-\text{O}-$) du cycle morpholinique.

Nous avons rassemblé dans le tableau I les valeurs des principales bandes d'absorption relatives aux acides amino-2 aroyl-3 propioniques.

A côté de ces vibrations communes à tous les composés nous avons pu mettre en évidence quelques pics caractéristiques de certains substituants présents sur le noyau aromatique.

Ainsi le groupement NO_2 se manifeste sur les spectres des composés 3, 11, et 13 par deux bandes situées à 1350 et à 1520 cm^{-1} . Ces bandes correspondent respectivement aux vibrations de valence symétrique et antisymétrique de l'ensemble :



Sur les spectres des composés 8, 12, 14 et 15, on peut mettre en évidence, bien que de manière beaucoup moins nette, plusieurs pics dûs à la présence du groupement OCH_3 sur le noyau :

- 1460, 1340 et 1180 cm^{-1} : δ (CH) ;
- 1250 cm^{-1} : ν_{as} ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$) ;
- $1040 \sim 1020\text{ cm}^{-1}$: ν_{s} ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

En ce qui concerne les composés halogénés, nous n'avons pu repérer de manière précise les vibrations de valence $\text{C}-\text{X}$.

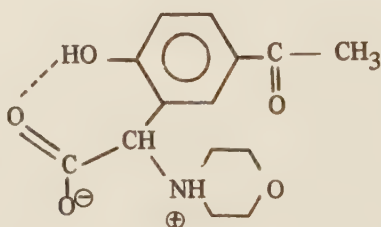
Le spectre de l'acide (N-morpholino) -2 (p) -hydroxybenzoyl-3 propionique (composé 7) comporte deux zones d'absorption particulières entre 4000 et 2000 cm^{-1} :

- la première, située entre 3600 et 3300 cm^{-1} , correspond aux vibrations de valence ν (OH) du groupement phénolique libre et associé par liaisons intermoléculaires.

- la seconde, située entre 3100 et 2700 cm^{-1} , rend compte d'associations plus étroites par chélation.

D'autre part, le pic habituellement situé aux alentours de 820 cm^{-1} pour les dérivés substitués en para fait place à une bande assez large à 850 cm^{-1} : cette bande complexe résulte de la superposition de vibrations δ (CH) hors du plan, dûes à la présence sur le cycle aromatique d'une part de deux hydrogènes adjacents, d'autre part d'un hydrogène isolé.

Ces constatations nous amènent à attribuer au composé 7 la structure suivante :



Nous rejoignons ici les conclusions de GAUTIER et MIOCQUE (89) en ce qui concerne les aminométhylations sur la (p) -hydroxy-acétophénone : en présence d'amine libre, la réaction est orientée par l'OH phénolique, et non par le groupe méthylcétone. Il en va de même pour les carboxyaminométhylations.

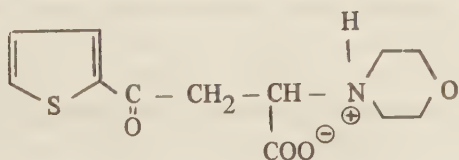
b) Analogues hétérocycliques :

1°) Acide (N-morpholino) -2 (thénoyl-2') -3-propionique

Ce composé présente des caractéristiques spectrales semblables à celles des acides amino-2 aroyl-3 propioniques. On retrouve la vibration du groupement ammonium NH^+ entre 2600 et 2200 cm^{-1} ; le pic correspondant au carbonyle cétonique est légèrement plus bas que dans les composés benzéniques, puisqu'il se trouve à 1655 cm^{-1} . Les absorptions dues au groupement carboxylate se trouvent aux valeurs habituelles de 1600 et 1410 cm^{-1} ; le pic situé à 1100 cm^{-1} indique la présence du cycle morpholinique.

Le noyau thiophène est caractérisé par la présence de plusieurs bandes d'absorption : les pics situés à 1515 , 1445 et 1350 cm^{-1} correspondent aux vibrations de valence du squelette hétérocyclique ; les pics situés à 850 et à 715 cm^{-1} correspondent aux vibrations de déformation δ (CH) hors du plan du noyau thiophène substitué en 2.

De cette étude on peut conclure que la structure de ce composé est identique à celle de l'acide morpholino-2 benzoyl-3 propionique :



2°) Acide (N-morpholino) -2 nicotinoyl -3 propionique :

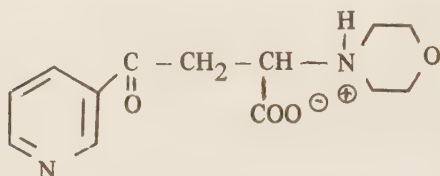
Le spectre de ce composé nous montre la présence d'une absorption importante entre 2800 et 2300 cm^{-1} , caractéristique de vibrations ν (NH^+). Les bandes situées à 1680 et 1620 cm^{-1} correspondent aux vibrations respectives du carbonyle cétonique et du groupement carboxylate.

Le noyau de la pyridine est caractérisé par les pics suivants :

- 1580 , 1570 (épaulement), 1475 , 1420 cm^{-1} : vibrations du squelette hétérocyclique ;

- 805, 700 cm^{-1} : vibrations de déformation hors du plan correspondant à une pyridine substituée en 3.

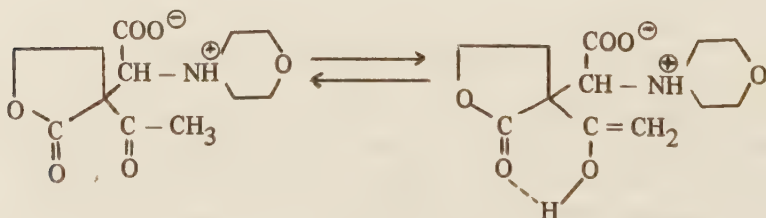
Le produit répond donc à la structure suivante :



3°) *Acetyl-2 [carboxy, N-morpholino méthyl] -2 butanolide-4 :*

Comme dans les acides amino-2 aroyl-3 propioniques, on observe une absorption entre 2600 et 2100 cm^{-1} due à la bande ammonium. Les pics situés à 1605 et à 1400 cm^{-1} traduisent la présence du groupe carboxylate.

Dans la zone des carbonyles, on trouve deux pics situés respectivement à 1755 et à 1705 cm^{-1} : le premier correspond à la vibration de valence ν (C = O) de la fonction lactone ; le second correspond au carbonyle cétonique. On observe d'autre part un pic à 1640 cm^{-1} ; celui-ci ne peut s'expliquer qu'en envisageant la présence d'une double liaison provenant de l'énolisation partielle du produit. Ce fait semble confirmé par la présence d'une bande à 3150 cm^{-1} due à la vibration ν (OH) d'une fonction énol plus ou moins chélatée. Cela nous conduit à envisager pour ce produit un équilibre entre les formes cétonique et énolique suivantes :



L'existence de la forme énolique est confirmée par la coloration rouge que donne ce composé, en solution dans l'alcool, en présence d'ions Fe^{+++} .

c) *N-morpholino-2 aryl-4 butanolides-4* :

Ces produits étant des chlorhydrates, on note sur tous les spectres une très forte absorption entre 2700 et 2100 cm^{-1} , composée de plusieurs bandes dont l'une, plus importante, correspond à la vibration $\nu(\text{NH}^+)$ du cycle morpholinium.

Le pic correspondant au carbonyle lactonique se trouve aux environs de 1770 cm^{-1} .

Le noyau aromatique se manifeste par la présence de deux à quatre bandes caractéristiques entre 1600 et 1440 cm^{-1} ; entre 900 et 600 cm^{-1} , on retrouve les pics particuliers aux différentes positions de substitution.

Nous avons rassemblé dans le tableau II les valeurs correspondant aux principales bandes d'absorption de ces substances.

Les olides que nous n'avons pu isoler à l'état pur ne figurent pas dans ce tableau. En plus des pics décrits ci-dessus, ces composés présentent tous une large bande $\nu(\text{OH})$ vers 3400 cm^{-1} ainsi qu'un pic carbonyle à 1720 cm^{-1} . Cela tend à prouver qu'il s'agit d'un mélange de la forme lactonique et de l'acide- alcool non cyclisé :

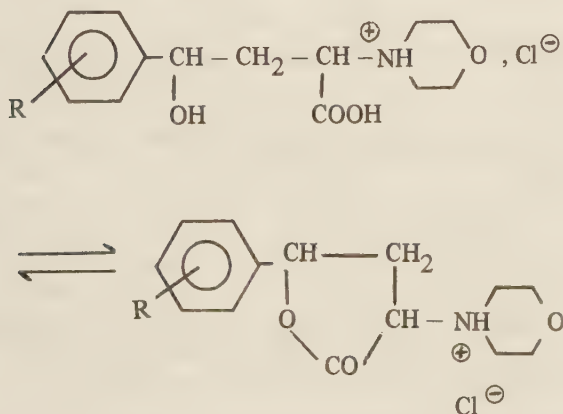
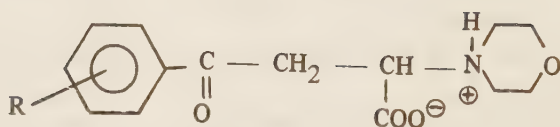


TABLEAU I *



N°	R	ν (NH ⁺)	ν (C=O)	ν (C=O) ⁻	R- 
1	H	2500 ~ 2100	1675	1610 1400	1590, 1450 760, 690
2**	H	2500 ~ 2100	1695	1610 1400	1580, 1450 760, 690
3	(p) NO ₂	2500 ~ 2100	1690	1620 1400	1610, 1450 840
4	(p) F	2400 ~ 2100	1675	1590 1400	1590, 1450 830
5	(p) Cl	2500 ~ 2100	1675	1590 1400	1590, 1450 820
6	(p) Br	2400 ~ 2100	1685	1620 1400	1580, 1450 810

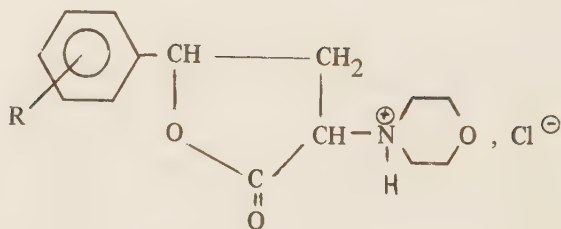
* Les positions des bandes d'absorption sont exprimées en cm⁻¹.

** Dérivé de la N-méthyl-pipérazine.

TABLEAU I (suite)

N°	R	ν (NH ⁺)	ν (C=O)	ν $\left(\begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \text{C} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \right)^{-}$	R 
7	(p) OH	2400 ~ 2000	1680	1620 1400	1600, 1515, 1450 850
8	(p) OCH ₃	2500 ~ 2100	1675	1600 1400	1580, 1450 830
9	(p) CH ₃	2500 ~ 2100	1675	1620 1400	1600, 1450 810
10	(p) C ₆ H ₅	2500 ~ 2100	1670	1610 1400	1590, 1450 830
11	(m) NO ₂	2500 ~ 2100	1700	1620 1405	1620, 1450
12	(m) OCH ₃	2600 ~ 2100	1675	1620 1400	1590, 1450 750, 690
13	(o) NO ₂	2500 ~ 2100	1700	1620 1400	1600, 1450
14	(o) OCH ₃	2400 ~ 2100	1670	1585 1400	1585, 1450 750
15	(2,4) OCH ₃	2350 ~ 2000	1670	1600 1410	1600, 1500, 1460 890, 825

TABLEAU II



N°	R	$\nu(\text{NH}^+)$	$\nu(\text{C=O})$		
19	H	2700 ~ 2100	1775	1480 1450	760
20	(p)NO ₂	2700 ~ 2100	1765	1480 1450	840
21	(p) F	2700 ~ 2100	1775	1605 - 1510 1440	840
22	(p) Cl	2700 ~ 2100	1780	1605 - 1480 1450	840
23	(p) Br	2650 ~ 2100	1775	1590 - 1490 1450	830
24	(p)OCH ₃	2700 ~ 2100	1765	1605 - 1580 1510 - 1445	840
25	(p) CH ₃	2700 ~ 2100	1765	1600 - 1450	810
26	(2,4)OCH ₃	2700 ~ 2100	1765	1480 1450	880 830

III - ETUDES BIOLOGIQUES

Parmi les actions pharmacodynamiques ou biologiques que pouvaient présenter nos composés, nous avons prospecté trois types d'activités :

- Activité anesthésique locale,
- Activité antibactérienne,
- Action sur les systèmes enzymatiques.

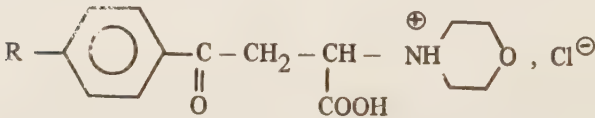
L'activité anesthésique locale a été recherchée sur quelques acides amino-2 aroyl-3 propioniques. L'activité antibactérienne a été recherchée sur un plus grand nombre de ces dérivés ou de leurs analogues structuraux, ainsi que sur les amino-2 aryl-4 butanolides-4.

Enfin, nous nous sommes limités aux butanolides pour la recherche d'une action éventuelle sur les systèmes enzymatiques.

Nous remercions M. le Professeur BASTIDE qui a bien voulu se charger des études pharmacologiques et biochimiques, et M. le Professeur CLUZEL à qui nous devons les études bactériologiques.

A - ACTIVITE ANESTHESIQUE LOCALE

Cette activité a été recherchée par le test de REGNIER, en utilisant la procaine comme substance de référence. Les produits à tester ont été mis en solution aqueuse à 1 %. En fonction de leur solubilité, nous avons sélectionné les produits suivants :



R = H (1)

F (4)

Principe :

Une seule excitation de la cornée d'un oeil normal, produite par un crin fin, fait apparaître une réaction de cet oeil sous la forme du réflexe oculo-palpébral. Un oeil anesthésié ne réagit plus à cette excitation unique.

Le nombre d'excitations nécessaires pour provoquer le réflexe est proportionnel à la puissance d'action de l'anesthésique (153), (208), (209).

Protocole expérimental :

1) Choix des animaux :

On utilise des lapins fauves de Bourgogne. La veille de l'expérimentation, les lapins à tester sont amenés dans le local d'expérience.

Les cils et tous les poils situés aux alentours de l'oeil sont soigneusement coupés au ciseau courbe pour éviter le réflexe de Wernicke. Pendant les 12 heures précédant l'expérience, les animaux sont laissés sans nourriture.

Pour le test, le lapin est placé dans une boîte en bois, avec seulement la tête qui dépasse. L'éclairage de la pièce est constant (lumière du jour) et la température ambiante est notée. Les bruits sont à éviter au maximum pendant le test.

2) Choix du matériel :

Les stimulations sont effectuées à l'esthésiomètre de COCHET et BONNET. Après plusieurs mises au point, nous avons déterminé la longueur de son fil de nylon (diamètre 12/100 de mm), ce qui équivaut à une pression moyenne de 145 mg.

3) Conditions expérimentales générales :

Les essais sont pratiqués comme suit :

- *Au temps ~ 2 minutes*, on vérifie qu'un seul attouchement du fil de nylon sur la cornée détermine l'occlusion immédiate des paupières.

- *Au temps - 0 minute*, la solution anesthésique choisie est instillée dans le cul de sac conjonctival de façon à ce que ce dernier soit rempli.

Le solution est laissée exactement 2 minutes au contact de la cornée. A la fin des 2 minutes, la paupière inférieure est relâchée. L'anesthésique s'écoule et le pourtour de l'oeil est essuyé doucement avec un coton.

- *Au temps + 3 minutes*, on effectue une première série d'excitations sur la cornée avec l'esthésiomètre. Elle consiste à toucher la cornée toujours au même endroit, à raison de 4 excitations/sec. environ, le fil de nylon restant parfaitement perpendiculaire au plan cornéen (le nombre d'excitations nécessaires pour obtenir l'occlusion palpébrale est noté).

- *Au temps + 6 minutes, + 10 minutes*, renouveler le test. Procéder de même toutes les 5 minutes et renouveler cette série d'excitations jusqu'à ce qu'une seule déclenche le réflexe cornéen (indice de reprise de la sensibilité cornéenne).

Les lapins sont laissés une semaine au repos et des essais croisés des 2 produits testés sont refaits dans les conditions décrites précédemment.

Remarque - Il ne faut, à chaque série, effectuer que 200 excitations consécutives, même si le réflexe n'est pas obtenu, ceci afin de laisser l'oeil se reposer entre chaque série. On note alors : > 200 (cf. LECHAT, thèse de Médecine, Paris, 1956).

Résultats -

Les produits testés, contrairement aux bases de MANNICH précédemment étudiées au Laboratoire (14), (250) ne présentent qu'une activité anesthésique locale faible ou nulle.

B - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Ces essais portent sur deux séries de substances :

- Les acides N-morpholino-2 aroyl-3 propioniques ;
- Les chlorhydrates de N-morpholino-2 aryl-4 butanolides-4.

Dans ces deux séries, nous avons choisi, à titre d'exemples, un certain nombre de représentants.

L'activité antibactérienne a été recherchée par la technique des dilutions sériées en milieu solide, vis-à-vis d'une gamme de huit souches bactériennes.

On obtient ainsi, vis-à-vis d'une souche donnée, la concentration minima inhibitrice du produit testé.

a) Technique :

On prépare tout d'abord une solution-mère à 2 p. 100 dans l'eau ou dans un mélange hydroalcoolique (alcool à 10 %).

A partir de cette solution-mère, dont le titre correspond à 20.000 mcg/cm³, on prépare une gamme en eau distillée stérile pour obtenir des solutions à :

15 000 mcg/cm ³	1 600 mcg/cm ³	800 mcg/cm ³
10 000 mcg/cm ³	1 400 mcg/cm ³	600 mcg/cm ³
5 000 mcg/cm ³	1 200 mcg/cm ³	400 mcg/cm ³
2 000 mcg/cm ³	1 000 mcg/cm ³	200 mcg/cm ³
1 800 mcg/cm ³		

On prépare ensuite 28 boîtes de Pétri de 100 mm de diamètre chacune. Dans les 2 premières boîtes de Pétri on mélange 1 cm³ de la solution à 20 000 mcg/cm³ de composé testé et 19 cm³ de gélose nutritive.

Les deux boîtes suivantes sont préparées de manière analogue avec 1 cm³ de la solution à 15 000 mcg/cm³. On dispose de deux boîtes de Pétri titrant 1 000 mcg/cm³, deux autres titrant 750 mcg/cm³, etc...

Les titres de la gamme sont donc les suivants :

1 000 mcg/cm ³	90 mcg / cm ³	40 mcg / cm ³
750 mcg/cm ³	80 mcg / cm ³	30 mcg / cm ³
500 mcg/cm ³	70 mcg / cm ³	20 mcg / cm ³
250 mcg/cm ³	60 mcg / cm ³	10 mcg / cm ³
100 mcg/cm ³	50 mcg / cm ³	

On procède de façon similaire pour les témoins avec 1 cm³ d'eau distillée stérile et 19 cm³ de gélose nutritive, d'une part, et avec 1 cm³ d'alcool à 10 % stérile et 19 cm³ de gélose nutritive.

Essais bactériostatiques :

La veille du jour de l'essai on repique en milieu nutritif les souches suivantes :

- 1 - Staphylococcus Oxford
- 2 - Streptococcus Faecalis
- 3 - Klebsiella Pneumoniae
- 4 - Eberthella Typhosa
- 5 - Escherichia Coli
- 6 - Proteus Vulgaris
- 7 - Pseudomonas Aeruginosa
- 8 - Bacillus Subtilis

Le jour de l'essai on dilue chaque culture microbienne de manière à avoir une concentration de 10⁶ bactéries /cm³.

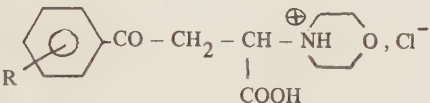
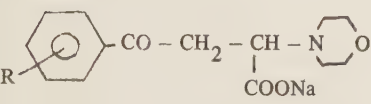
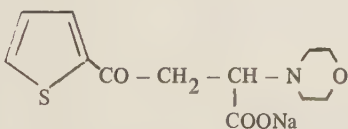
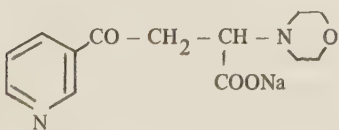
Ensuite, sur les 28 boîtes plus les 4 boîtes témoins, on fait une strie à l'öse de 5 cm. de longueur pour chaque souche et par groupe de 2 boîtes de Pétri correspondant à une dilution donnée. Ainsi sur les boîtes de la solution on fait une strie avec la souche de staphylocoque sur l'une des boîtes de 1000 mcg/cm³, une strie sur l'une des boîtes de 750 mcg/cm³, etc...

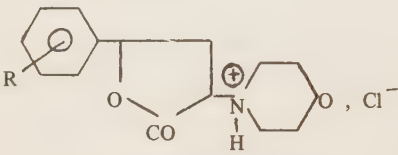
Les deux boîtes de chaque dilution reçoivent donc toutes les deux quatre stries, chacune des huit stries correspondant à l'un des germes — tests cités ci-dessus.

On place ensuite les boîtes à l'étuve à 37°. On note au bout de 24 heures la concentration inhibitrice minima pour chaque germe donné pour le produit étudié.

b) Résultats et Discussion :

Afin de mieux concrétiser l'ensemble de nos résultats expérimentaux, nous en avons résumé l'essentiel dans le tableau ci-dessous :

Composés	ACTIVITE
- Acides N-morpholino-2 aroyl-3 propioniques (chlorhydrates) : 	Moyenne, dans l'ensemble (c.f. TABLEAU I)
- N-morpholino-2 aroyl-3 propionates de sodium : 	Forte, mais plus sélective. (dérivés nitrés inactifs) (c.f. TABLEAU II)
- N-morpholino-2 (thénoyl-2') -3 propionate de sodium : 	Forte, comparable au dérivé benzénique non substitué (c.f. TABLEAU III)
- N- morpholino-2 nicotinoyl-3 propionate de sodium : 	Faible (c.f. TABLEAU III)

Composés	ACTIVITE
- N- morpholino-2 aryl-4 butanolides-4 (chlorhydrates) : 	Nulle (c.f. TABLEAU IV)

L'examen détaillé des résultats exposés dans ce travail, nous a suggéré les commentaires suivants :

1°) *Acides N-morpholino-2 aroyl-3 propioniques :*

En raison de leur très faible solubilité, nous avons utilisé les sels de ces amino-acides. Nous avons tout d'abord fait appel aux *Chlorhydrates*.

Une première série de cinq dérivés a révélé une activité intéressante vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes. Les résultats sont consignés dans le Tableau I.

Lors de l'étude d'une deuxième série de chlorhydrates, nous avons eu la surprise de constater que les résultats étaient négatifs, ce qui semblait en contradiction avec nos premiers résultats.

L'examen des solutions de produits testés nous a montré que celles-ci contenaient un dépôt jaune cristallisé, témoin de la décomposition de ces produits.

C'est d'ailleurs cette constatation fortuite qui nous a révélé la grande instabilité de nos bases de MANNICH en solution, en présence d'ions H^+ .

Afin d'éviter ces inconvénients, nous avons préparé alors un certain nombre de *dérivés sodés* de nos acides, par action de l'hydroxyde de sodium en proportions équimoléculaires. Ces dérivés, plus solubles que les chlorhydrates, présentent une stabilité satisfaisante en solution aqueuse.

Les résultats des tests antibactériens sont rapportés dans le Tableau II.

L'ensemble de ces résultats appelle les remarques suivantes :

- La plupart des dérivés testés sont actifs sur au moins trois souches bactériennes : - *Streptococcus D*

- *Eberthella typhosa*

- *Proteus vulgaris*

Dans tous les cas, le composé non substitué présente l'activité maximale.

- Les sels de sodium semblent posséder une action plus sélective que les chlorhydrates vis-à-vis de ces souches.

Par contre, les chlorhydrates ont une certaine activité sur *Bacillus subtilis*, alors que les sels de sodium sont inactifs sur ce germe.

Dans la série des sels de sodium, les dérivés halogénés possèdent une activité comparable à celle du composé non substitué. Par contre les dérivés méthoxylés sont bien moins actifs, surtout lorsque le substituant se trouve en position ortho. Quant aux dérivés nitrés, ils sont toujours inactifs, quelle que soit la position de la substitution. Cela semble infirmer l'hypothèse, classiquement admise, selon laquelle le groupe nitré, à l'instar du chloramphénicol, renforcerait l'action antibactérienne d'une substance. Une constatation semblable avait été faite par GINSBERG (94) dans la série des acides β -benzoyl-acryliques et des acrylophénones.

Nous avons testé également deux analogues structuraux du N-morpholino-2-benzoyl-3 propionate de sodium dont nous rapportons les résultats dans le Tableau III.

L'analogue thiophénique est pratiquement aussi actif que ce composé vis-à-vis des mêmes souches bactériennes.

L'analogue pyridinique ne possède au contraire qu'une activité relativement modeste.

- Hypothèses sur le mécanisme d'action :

Nous avons déjà fait mention de ce problème dans la partie bibliographique ; nous le reprenons ici dans le cadre de nos composés.

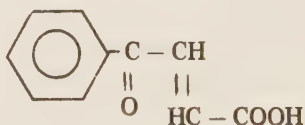
GEIGER et CONN (63) relie l'activité antibactérienne de substances insaturées telles que la patuline ou l'acide pénicillique à la présence dans leur molécule de la structure :



Considérant que les bases de MANNICH sont susceptibles de se désaminer plus ou moins facilement, GORDON (96) suggère que de telles substances deviendraient actives par suite d'une désamination biologique donnant naissance à des cétones α , β éthyléniques.

Nous avons voulu vérifier cette hypothèse dans le cas de nos dérivés.

Dans ce but, nous avons préparé, par action de l'anhydride maléique sur le benzène (réaction de FRIEDEL et CRAFTS), l'acide β - benzoyl acrylique (trans) :



Cet acide éthylénique correspond au produit qui résulterait de la désamination de l'acide N-morpholino-2 benzoyl-3 propionique.

Nous avons testé l'acide β - benzoyl-acrylique dans les mêmes conditions que celles décrites pour tous nos composés.

En comparant les résultats obtenus avec ceux de l'acide N-morpholino-2 benzoyl-3 propionique (tableaux I et II, première colonne), nous voyons que les mêmes souches sont atteintes, à des concentrations sensiblement égales. La concordance est quasi parfaite pour le chlorhydrate.

Souches	Conc. minima Inhibitrice (mcg/cm ³)
Staphylococcus Oxford	200
Streptococcus D	40
Klebsiella pneumoniae	500
Eberthella typhosa	30
Proteus vulgaris	70
Pseudomonas aeruginosa	700
Bacillus subtilis	300
Escherichia Coli	40

Acide β - benzoyl - acrylique.

Nous pensons donc que nos composés agissent effectivement par l'intermédiaire d'acides β -aroyl acryliques formés in situ et susceptibles de se combiner à un métabolite ou à une enzyme nécessaire à la bactérie.

Il est peut-être plus délicat d'expliquer le rôle défavorable que semblent jouer la plupart des substituants nucléaires dans l'activité du produit.

On peut invoquer des considérations d'ordre stérique ou bien encore, plus simplement, la solubilité moins grande des dérivés substitués dans la cellule bactérienne.

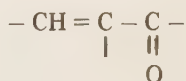
2°) N-morpholino-2 aryl-4 butanolides-4 (chlorhydrates)

Nous avons mené cette étude sur cinq dérivés de la série. Les résultats sont groupés dans le Tableau IV.

Contrairement aux acides N-morpholino-2 aroyl-3 propioniques qui ont servi à les préparer, aucune de ces substances ne possède d'effet antibactérien.

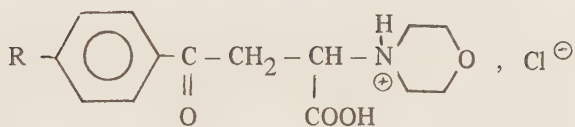
Cela semble en accord avec les travaux de FEDORCHUCK qui, étudiant une série d' α -aminolactones substituées en γ , ne trouve une activité antibactérienne appréciable que chez certains dérivés γ -alcoylés (79).

Nous pensons que les buténolides correspondants auraient plus de chance d'être actifs, car ils renfermeraient la structure conjuguée :



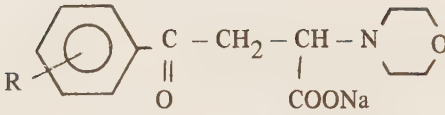
Les aminobutanolides, quant à eux, ne renferment pas cette structure, même à l'état virtuel, puisqu'ils n'ont plus la possibilité de se désaminer facilement.

TABLEAU I



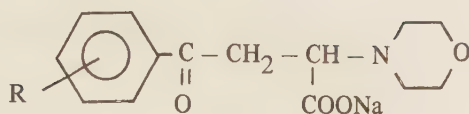
SOUCHES	Conc. minima inhibitrice (mcg/cm ³)				
	H	F	Cl	NO ₂	OCH ₃
Staphylococcus Oxford	200	300	250	500	400
Streptococcus D	50	100	250	250	100
Klebsiella pneumoniae	500	500	1000	1000	600
Eberthella typhosa	30	90	250	500	100
Proteus vulgaris	70	100	250	500	200
Pseudomonas aeruginosa	800	>1000	>1000	>1000	>1000
Bacillus subtilis	200	400	500	750	500
Escherichia Coli	80	200	250	750	300

TABLEAU II



SOUCHES	Conc. minima inhibitrice (mcg/cm ³)				
	H	(p) F	(p) CL	(p)NO ₂	(p)OCH ₃
Staphylococcus Oxford	300	900	>1000	>1000	>1000
Streptococcus D	20	40	50	>1000	300
Klebsiella pneumoniae	>1000	>1000	>1000	> 1000	>1000
Eberthella typhosa	20	30	90	>1000	700
Proteus vulgaris	20	30	30	>1000	300
Pseudomonas aeruginosa	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Bacillus subtilis	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Escherichia Coli	50	400	>1000	>1000	>1000

TABLEAU II (suite)



SOUCHES	Conc. minima inhibitrice (mcg/cm ³)			
	(m)NO ₂	(m)OCH ₃	(o)NO ₂	(2-4)OCH ₃
Staphylococcus Oxford	>1000	>1000	>1000	>1000
Streptococcus D	>1000	30	>1000	>1000
Klebsiella pneumoniae	>1000	>1000	>1000	>1000
Eberthella typhosa	>1000	80	>1000	>1000
Proteus vulgaris	>1000	>1000	>1000	>1000
Pseudomonas aeruginosa	>1000	>1000	>1000	>1000
Bacillus subtilis	>1000	>1000	>1000	>1000
Escherichia Coli	>1000	900	>1000	>1000

TABLEAU III Analogues structuraux.

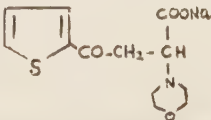
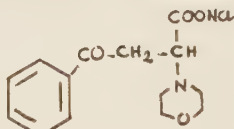
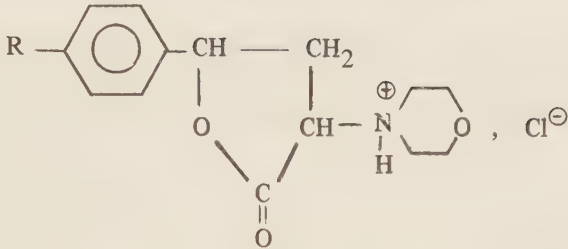
SOUCHES	Conc.minima inhibitrice (mcg/cm ³)	
		
Staphylococcus Oxford	900	> 1 000
Streptococcus D	30	500
Klebsiella pneumoniae	> 1 000	> 1 000
Eberthella typhosa	20	300
Proteus vulgaris	40	> 1 000
Pseudomonas aeruginosa	> 1 000	> 1 000
Bacillus subtilis	> 1 000	> 1 000
Escherichia Coli	200	800

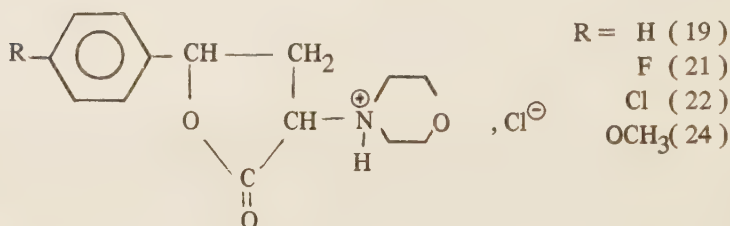
TABLEAU IV



SOUCHES	Conc. minima inhibitrice (mcg/cm ³)				
	H	F	Cl	NO ₂	OCH ₃
Staphylococcus Oxford	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Streptococcus D	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Kebsiella pneumoniae	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Eberthella typhosa	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Proteus vulgaris	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Pseudomonas aeruginosa	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Bacillus subtilis	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Escherichia Coli	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

C - ACTION SUR LES SYSTEMES ENZYMATIQUES.

Dans le cadre des recherches effectuées au Laboratoire sur l'influence des composés lactoniques au niveau de divers systèmes enzymatiques, nous avons sélectionné, parmi les produits préparés, les quatre dérivés suivants :



- Nous pensions étudier le rôle éventuel de groupements attracteurs ou donneurs sur des réactions enzymatiques au cours desquelles les transferts de charge jouent un rôle important : l'activité lactate déshydrogénasique et l'activité cholinestérasique. L'insolubilité des deux derniers composés nous en a malheureusement interdit l'emploi et nous avons dû limiter notre expérimentation aux deux premiers.

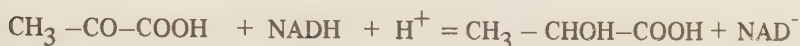
- Les études enzymatiques ont été réalisées à 37° C in vitro, en utilisant comme source d'enzymes des homogénats de foie, de rein et de cerveau de rats blancs de souche SPRAGUE DAWLEY. Les deux composés étudiés ont été utilisés à des concentrations de 0,8 g/l dans le cas de la lactate déshydrogénase et 0,5 g/l dans le cas des cholinestérases.

a) *Activité lactico-déshydrogénasique :*

(Lactate déshydrogénase : 1. 1. 1. 27)

- La lactate déshydrogénase, oxydoréductase à NAD⁺ a été isolée sous forme cristallisée à partir du coeur de boeuf par STRAUB en 1940 (240). D'autre part la composition en amino-acides de plusieurs lactate-déshydrogénases a été déterminée par ELODI (75).

Cette enzyme intervient au niveau du catabolisme anaérobie des sucres en favorisant la transformation du pyruvate en lactate.



On a pu montrer qu'il existait 5 isoenzymes de la lactate déshydrogénase que l'on a classés suivant leur mobilité à l'électrophorèse (152).

Parmi les différentes méthodes de dosage, nous avons choisi la technique de CABAUD et WROBLEWSKI (48) modifiée par BASTIDE et coll. (13).

1°) Principe

La lactate déshydrogénase transforme à $\text{pH} = 7,8$ et en présence de $\text{NADH} + \text{H}^+$, l'acide pyruvique en acide lactique, avec formation de NAD^+ .

L'acide pyruvique non réduit donne avec la 2 - 4 - Dinitrophénylhydrazine, une hydrazone colorée, appréciée à 400 - 550 μm au photocolormètre en milieu sodique.

2°) Réactifs :

Tampon phosphaté à pH 7,8

— Solution A : KH_2PO_4 M/15 à 9,078 g/l.

— Solution B : $\text{Na}_2\text{HPO}_4, 12\text{H}_2\text{O}$ M/15 à 23,870 g/l.

On mélange 91,5 cm^3 de A et 8,5 cm^3 de B.

On vérifie le pH.

Solution de pyruvate de sodium 0,002M soit 220 mg/l.

Solution de Nicotinamide-Adénine-dinucléotide réduit ($\text{NADH} + \text{H}^+$) à 10 mg pour 1 cm^3 d'eau distillée.

On met 0,1 cm^3 de cette solution dans chaque tube à incuber. Cette solution, préparée dans un bain de glace, est à utiliser immédiatement.

Solution de soude 0,4 N (16 g/l)

Solution de 2-4 dinitrophénylhydrazine :

- 2-4 dinitrophénylhydrazine : 200 mg
- Acide chlorhydrique concentré : 85 cm³
- Eau distillée q.s.p. 1 litre de réactif ; conserver à + 4°C à l'obscurité.

3°) Technique :

Dans chaque tube on introduit 0,5 cm³ de la solution de pyruvate de sodium et on laisse quelques secondes à 37° C.

On ajoute ensuite :

— 0,1 cm³, d'une solution à 10 g/l., dans le tampon du produit à étudier.

— 0,4 cm³ d'eau distillée.

— 0,1 cm³ de solution enzymatique,

— 0,1 cm³ de solution de NADH + H⁺

Dans le témoin, les 0,1 cm³ de la solution de produit sont remplacés par 0,1 cm³ de tampon.

On place les tubes au bain-marie à 37° C, pendant 30 minutes.

On arrête la réaction en ajoutant 1 cm³ de solution de 2-4 dinitrophénylhydrazine. Après agitation les tubes sont sortis du bain-marie et abandonnés 20 minutes à la température du Laboratoire. On ajoute alors 10 cm³ de soude 0,4 N, on agite et on passe au photolorimètre à 525 mμ, au bout de cinq minutes au minimum, trente minutes au maximum.

La gamme étalon est réalisée en répartissant dans différents tubes : 0, 0,1, 0,2 0,9, 1 cm³ d'une solution de pyruvate 0,001 M (110 mg/l) et 1,2, 1,1, 1 0,3, 0,2 cm³ d'eau distillée, ce qui correspond à des pourcentages d'activité allant de 100 à 10.

4°) Résultats :

Les deux produits testés semblent manifester un pouvoir activateur net au niveau du seul tissu hépatique qui renferme uniquement de la LDH₅, c'est-à-dire la plus électropositive des isoenzymes

Lactate déshydrogénase. Pourcentage de pyruvate réduit en 30 minutes.

	Témoin	Produit 19	Produit 21
Rein 1/800	41	43	42
Foie 1/1000	53	61	62
Cerveau 1/500	40	46	42

b) Activités cholinestérasiques.

Acetylcholinestérase : 3. 1. 1. 7.

Pseudocholinestérase : 3. 1. 1. 8.

Les cholinestérases assurent l'hydrolyse de l'acétylcholine nécessaire à la conduction de l'influx dans les cellules nerveuses. Au cours de cette hydrolyse il se forme d'abord un complexe cholinestérase-acétylcholine qui se dissocie en choline et enzyme acétylée. Cette dernière est ensuite hydrolysée en acétate et enzyme libre.

La découverte d'une enzyme capable de scinder l'acétylcholine remonte à 1926, mais on s'est aperçu depuis que la cholinestérase sérique différait par la spécificité de celle que l'on peut mettre en évidence dans les érythrocytes et le système nerveux. La première ou pseudocholinestérase douée de larges propriétés hydrolytiques.

La seconde ou cholinestérase vraie agit essentiellement sur l'acétylcholine et l'acetyl β - méthylcholine. Ces deux systèmes enzymatiques ont fait l'objet de nombreuses études. Nous citerons en particulier les travaux de WILSON (271) et l'importante revue d'ensemble publiée par GEREBT-ZOFF (92).

Nous avons envisagé le dosage de ces deux enzymes, mais nous n'avons tenu compte que de l'activité cholinestérasique totale, l'activité cholinestérasique vraie donnant des résultats trop inconstants. Nous avons choisi comme méthode de dosage la technique de VINCENT (264).

1) Principe

L'acétylcholine non hydrolysée en fin d'incubation est dosée selon la technique de HESTRIN, c'est-à-dire par évaluation de la coloration rouge qu'elle donne avec un mélange d'hydroxylamine et de perchlorure de Fer. On mesure d'une part l'activité totale, d'autre part l'activité cholinestérase vraie après inhibition de l'enzyme plasmatique par la diéthazine.

2) Réactifs :

Tampon barbital à pH = 7,4

Solution A : barbital sodique 0,05 M (10, 31 g/l)

Solution B : HCl 0,05 N

On mélange 57 cm³ de solution A et 43 cm³ de solution B.

Solution d'Acétylcholine à 1 p. 1000 dans le tampon à pH = 7,4.

Cette solution est à préparer extemporanément.

Solution de chlorhydrate de diéthazine à 0,4 p. 100 dans l'eau distillée.

Solution aqueuse d'acide trichloracétique à 10 p. 100.

Solution d'acide chlorhydrique 4 N.

Solution de chlorhydrate d'hydroxylamine.

On mélange :

— 1 volume de chlorhydrate d'hydroxylamine à 13 p. 100

— 2 volumes de soude 3,5 N

Cette solution est à préparer extemporanément.

Solution de perchlorure de Fer 0,37 N dans HCl 0,1 N

— Fe Cl 3 (RP) à 27 p. 100 23 cm³

— HCl 0,1 N 100 cm³

Cette solution se conserve à + 4° C.

3) Technique :

Dans une première série de tubes à hémolyse on introduit :

- 0,2 cm³ de solution enzymatique
- 0,7 cm³ de tampon
- 0,1 cm³ d'une solution à 10 g/l. dans le tampon du produit à étudier.

Dans une deuxième série on met :

- 0,2 cm³ de solution enzymatique
- 0,1 cm³ de solution de chlorhydrate de diéthazine.
- 0,1 cm³ d'une solution à 10 g/l dans le tampon du produit à tester.
- 0,6 cm³ de tampon.

Dans les tubes témoins les 0,1 cm³ de la solution de produit sont remplacés par 0,1 cm³ d'eau distillée.

Les tubes sont chauffés à 37° C pendant deux minutes. On ajoute alors 1 cm³ de solution d'Acétylcholine à 1 p. 1000 et on met au bain-marie à 37° C pendant 2 heures.

En fin d'incubation on ajoute 1 cm³ d'acide trichloracétique à 10 p. 100.

Après agitation et centrifugation, on prélève 1,5 cm³ de surnageant auxquels on ajoute 0,4 cm³ de solution de chlorhydrate d'hydroxylamine. On attend deux minutes, puis on ajoute à chaque prise d'essai :

- 0,3 cm³ d'acide chlorhydrique 4 N
- 0,2 cm³ de la solution de perchlorure de Fer.
- 2 cm³ d'eau.

Après agitation, la lecture est faite au photocolorimètre à 520 m μ .

Pour préparer la gamme étalon, on introduit dans une série de tubes à hémolyse 0, 0,1, 0,2..... 1 cm³ d'acétylcholine à 1 p.1000, correspondant à des pourcentages d'hydrolyse, allant de cent à zéro.

On introduit ensuite :

- 0,2 cm³ d'eau
- 0,8 cm³ de tampon.
- 1 cm³ de solution d'acide trichloracétique.

On prélève 1,5 cm³ et l'on procède à la coloration comme précédemment.

Les résultats obtenus correspondent pour les tubes de la première série à l'activité cholinestérasique totale, pour les tubes de la deuxième série à

l'activité cholinestérasique vraie. Par différence, on obtient le pourcentage d'activité pseudocholinestérasique

4) Résultats :

Les deux produits testés n'affectent pas l'activité cholinestérasique au niveau des trois organes étudiés.

Cholinestérases. Pourcentage d'acetylcholine hydrolysée en 120 minutes.

	Témoin	Produit 19	Produit 21
Rein 1/5	20	21	20
Foie 1/5	48	49	49
Cerveau 1/20	45	43	44

Conclusion

Dans les conditions expérimentales que nous avons adoptées, nous n'avons noté aucune activité de nos produits sur les systèmes enzymatiques étudiés. Ces observations ne concordent pas avec celles que nous avons pu faire récemment avec divers acides spirolactones carboxyliques (33).

CONCLUSIONS

Nos travaux expérimentaux ont été entrepris dans un double but : celui d'apporter une contribution à certains aspects moins classiques de la réaction de Mannich, celui de préparer des molécules douées d'intérêt biologique.

La première perspective nous a conduit à préciser les conditions expérimentales dans lesquelles peut s'effectuer la condensation avec l'acide glyoxylique, à proposer un mécanisme réactionnel et à établir les conditions de stabilité des produits obtenus.

Nous avons ainsi préparé, à l'état de pureté, une série de 18 amino-acides dérivant de cétones aromatiques ou hétérocycliques. Parmi ces composés, seul le produit dérivant de l'acétophénone non substituée figure dans la littérature.

Nous avons réussi d'autre part, dans de nombreux cas, à cycliser ces produits, après une réduction préalable au moyen de borohydrure de sodium. Parmi les 8 amino-lactones obtenues, 7 ne sont pas décrites dans la littérature. Le (N-morpholino)-2 phényl -4 butanolide -4 peut être obtenu à partir du styrène par une méthode différente de la nôtre.

La structure de tous les composés préparés a été confirmée par l'étude de leurs spectres infra-rouges et ultra-violets.

Dans la deuxième perspective que nous nous étions fixée, celle de préparer des substances biologiquement actives, nos recherches ont abouti à des résultats variables, modestes dans certains domaines intéressants dans d'autres.

Dans la série des amino-acides, nous avons souvent été gênés par une solubilité insuffisante dans les milieux biologiques, mais aussi quelquefois, par leur manque de stabilité en solution, du moins pour les chlorhydrates.

Contrairement à d'autres bases de Mannich plus classiques, nos composés ne semblent pas doués d'une activité anesthésique locale très marquée. Par contre plusieurs dérivés ont manifesté une activité antibactérienne importante vis-à-vis de plusieurs souches microbiennes.

En ce qui concerne les amino-lactones, les études tant bactériologiques que biochimiques, se sont révélées décevantes, malgré la parenté que présentent ces composés avec certaines structures actives.

Une méthode toute récente, permettant de préparer, avec d'excellents rendements, des amino-esters très proches de nos bases de Mannich, nous encourage à poursuivre des recherches dans cette série où les résultats bactériologiques semblent très prometteurs.

Vu :

Clermont-Ferrand, le 26 mai 1970

Le Président du Jury

P. TRONCHE

Vu et Approuvé :

Clermont-Ferrand le 27 mai 1970

Permis d'Imprimer Ph 3/70

Le Doyen de la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMS R. et NOLLER C.R. in « *Organic Syntheses* », coll. Vol. I, 8th print, p. 109, John Wiley, New-York 1959.
- 2 - AGARWAL Y.K. et TAXAL J.N. - Indian J. Pharm., 1967, 29, 46.
- 3 - ALAIS L., ANGIBEAUD P., MICHELOT R. et TCHOUBAR B. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 539.
- 4 - ALDER K. et VOGT - Ann. Chem., 1949, 564, 109.
- 5 - ALEXANDER E.R. et UNDERHILL E.J. - J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 4014.
- 6 - ANGELONI A.S. et TRAMONTINI M. - Ann. Chim. (Rome), 1964, 54, 745.
- 7 - ARBUZOV Yu A. et KLIMOVA E.I. - Zh. Obshch. Khim., 1962, 32, 3676. Chem. Abstr., 58, 12 416 c.
- 8 - ATKINSON C.M., BROWN C.W. et SIMPSON J.C.E. - J. Chem. Soc., 1956, 26.
- 9 - *Badische Anilin and Soda-Fabrik* (H. SPANIG et G. TRIEM), Brevet Allemand 928 405, 5 octobre 1952.
- 10 - *Badische Anilin and Soda-Fabrik* (H. SPANIG et H.R. HENSEL) Brevet Allemand 945 983, 3 janvier 1954.
- 11 - *Badische Anilin and Soda-Fabrik* (G. TRIEM), Brevet Allemand 1 004 158, 8 décembre 1955.
- 12 - BARTOS J. et BURTIN J.F., Ann. Pharm. Fr., 1961, 19, 769.

- 13 - BASTIDE P., BAUDON J., DASTUGUE G., REBIERE J.P. -
Ann. Biol. Clin., 1960, 18, 307.
- 14 - BASTIDE P., TRONCHE P., MEGEMONT I. et DASTUGUE G.-
Soc. Pharm. Montpellier, 1962, 212.
- 15 - BEILSTEINS Handb. Org. Chem., Bd III, Hauptbd 594, Erg b"de
I 207, II 385 et III 1133.
- 16 - BELLAMY L.J., - « *The infrared Spectra of Complex Molecules* ».
Methuen and Co Ltd., London, 1964.
- 17 - BERGEMO et BLAS. - Anales Soc. Espan. Fis. quimica, 1929, 27,
736.
- 18 - BERNHAUER K. et SCHEVER Z., - Biochem. Z., 1932, 253, 11 .
- 19 - BIEKERT E. et FUNCK T. - Chem. Ber., 1960, 93, 626.
- 20 - BIEKERT E. et FUNCK T. - Chem Ber., 1964, 97, 363.
- 21 - BLACK W.T. et COOK G.A. - Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.,
1966, 5, 350.
- 22 - BLIKE F.F. - « *Organic Reactions* », vol, I, p. 303, Wiley and Sons,
New-York, 1942.
- 23 - BLIKE F.F. et BLACK E.S. - J. am. chem. Soc., 1930, 52, 235.
- 24 - BLIKE F.F. et TSAO M.U. - J. am. chem. Soc., 1944 , 66, 1645.
- 25 - BODENDORF K. et KORALEWSKI G. - Arch. Pharm. 1933, 271,
101.
- 26 - *Boehringer und Sohn* - Brevet allemand 447 838, 6 mars 1923.
- 27 - BOETTINGER C. - Arch. Pharm., 1894, 232, 1.
- 28 - BOHME H., DIETZ K. et LEIDREITER K.D. - Arch. Pharmaz. Ber,
dtsch. pharmaz. Ges., 1954, 287, 198.
- 29 - BOSCHETTI E., MOLHO D., AKNIN J. et FONTAINE L. - Chimie
Théráp., 1966, 1, 403.
- 30 - BOUCHERLE A., CARRAZ G., HICTER M.I., BOITARD M.,
MAZET P.P. et LEBRETON S., Chimie Théráp., 1968, 3, 256.
- 31 - BOUGAULT J., C.R. Acad. Sci., Paris, 1909, 148, 1270.

- 32 - BOVE K.E. - Am. J. Clin. Pathol., 1966, 45 , (1), 46.
- 33 - BOYER J.B. - Thèse Doctorat Pharmacie (Etat), Clermont-Ferrand 1970.
- 34 - BREDERECK H. et BADER E. - Chem. Ber., 1954, 87, 129.
- 35 - *Brevet Français*, 1 477 409, 19 juillet 1961.
- 36 - BROWN M. et JOHNSON W.S. - J. Org. Chem., 1962, 27, 4706.
- 37 - BROWN H.C., MEAD E.J. et SHOAF C.J. - J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 3616.
- 38 - BRUGIDOU J. et CHRISTOL H. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1966, (5), 1693.
- 39 - BRUNNER H., CHUARD E. - Ber. Deut. Chem. Ges., 1886, 19, 595.
- 40 - BRUSON - U.S. Patent 2 282 907.
- 41 - BURCKHALTER H.J. et JOHNSON G.H. - J. am. chem. Soc., 1951, 73, 4827.
- 42 - BURCKHALTER H.J. et JOHNSON G.H. - J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 4835.
- 43 - BURCKHALTER H.J. et LEIB R.I. - J. Org. Chem., 1961, 26, 4078.
- 44 - BURCKHALTER H.J., TENDICK F.H., JONES E.M., HOLCOMB W.F. et RAWLINS A.L. - J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1894.
- 45 - BURKE W.J., BISHOP J.L., GLENNIE E.L.M. et BAUER W.N. - J. Org. Chem., 1965, 30, 3423.
- 46 - BURKE W.J., NASUTAVICUS W.A. et WEATHERBEE C., - J. Org. Chem., 1964, 29, 407.
- 47 - BUTLER G.B. - J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 482.
- 48 - CABAUD P.G. et WROBELWSKI F. - Ann. J. Clin. Pathol., 1958, 30, 234.
- 49 - CAHEN R. et BOUCHERLE A. C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 112.
- 50 - CAMPAIGNE E., WEINBERG E.D., CARLSON G. et WEISS E.S. - J. Med. Chem., 1965, 8, 136.
- 51 - CANTLEY M., HOUGH L. et PITTET A.O. - Chem. Ind., 1959, 1126

- 52 - CAUBERE P. et LOUBINOX B. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1968 (9).
3857.
- 53 - CHALLENGER F., SUBRAMANIAM V., KENNEDY WALKER Th. -
J. Chem. Soc., 1927, 130, 200.
- 54 - CHENG S.S., JONSSON S. et SEHENIVK F.T. - J. Pharm. Sci., 1962,
51, 975.
- 55 - CHIAVARELLI S., TOFFLER F., VALSECCHI G.P. et GRAMIC-
CIONI L. - Il Farmaco Ed. Sc., 1968, 24, (6), 622.
- 56 - CIGNARELLA G., FONTANELLA L., ARESI V. et TESTA E., Il
Farmaco. Ed. Sc., 1968, 23, 321.
- 57 - CIMINO S. et OTTAVIANO G. - Arch. Ital. Soc. Farmacol., 1959, 9,
70.
- 58 - CINGOLANI M., GUALTIERI F. et PIGINI M., - J. Med. Chem.,
1969, 12, 531.
- 59 - CLUZEL R., TRONCHE P. et VAURY J. - C.R. Soc. Biol., 1964,
158, (7), 1524.
- 60 - *Consortium Elektrochem. Ind.* (M. MUGDAN et J. WIMMER)
Brevet allemand 672 481, 7 janvier 1936.
- 61 - COUQUELET J. et TRONCHE P., Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 5,
2015.
- 62 - CRAMER C., Ber. Deut. Chem. Ges., 1892, 25, 713.
- 63 - CRAMER B.J., SCHRODER W., MORAND W.J., NIELD CH.,
EDWARDS M., JAROWSKI C.I., POETZER B. - J. Amer. Pharm. Assoc.
Sci. Ed., 1948, 37, 439.
- 64 - CRIEGEE R. - Ber. Deut. Chem. Ges., 1931, 64, 260.
- 65 - CUMMINGS T.F. et SHELTON J.R. - J. Org. Chem., 1960, 25, 419.
- 66 - DA RE P. - J. Org. Chem., 1960, 25.
- 67 - DA RE P. et VERLICCHI L. - Ann. Chim. Ital., 1960, 50, 1273.
- 68 - DEBUS H. - Ann. Chem. Pharm., 1856, 100, 1.
- 69 - DEBUS H. - Ann. Chem., Pharm., 1905, 338, 322.
- 70 - DOEBNER O. - Ann. Chem., 1900, 311, 129.

- 71 - DORLAND R.M. et HIBBERT H. - Can. J. Research, 1940, 18 (b) 30.
- 72 - DU FEU E.C., Mc. QUILLIN F.J. et ROBINSON R. - J. Chem. Soc. 1937, 53.
- 73 - EISENBRAUN A.A. et PURVES C.B. - Can, J. Chem., 1960, 38, 622.
- 74 - ELLARD J.A., HUGUES D.L., SHANNER K.B. et MEADOW J. - Trans. Ky. Acad. Sci., 1967, 28, 20.
- 75 - ELODI P. - Acta Physiol. Acad. Sci. Hieng., 1958, 13, 213.
- 76 - Mc ELVAIN S.M., MIRVISS S.E. et STEVENS C.L. - J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 3807.
- 77 - ENGELHARDT N., PLIENINGER H. et SCHREIBER P. - Chem. Ber. 1964, 97, 1713.
- 78 - FABEROV M.I. et MIRONOV G.S. - Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1963, 148, 1095.
- 79 - FEDORCHUK M. - Dissert. Abstr. 1962, 22, 3418.
- 79 bis - FERNANDEZ J.E., et BUTLER G.B. - J. Org. Chem., 1963, 28, 3258.
- 80 - FERNANDEZ J.E. et FOWLER J.S. - J. Org. Chem., 1964, 29, 402.
- 81 - FERNANDEZ J.E., FOWLER J.S. et GLAROS S.J. - J. Org. Chem., 1965, 30, 2787.
- 82 - FLEURY P. et VON-BERNATETS G. - J. Pharm. Chim., 1936, (8), 23, 85.
- 83 - FRICKE R. - Z. Physiol. Chemie, 1921, 116, 128.
- 84 - *Friedel-Crafts and related reactions*, ed. by G. OLAH, Vol. III, Part. I, p. 235, Interscience Pub., New-York, 1964.
- 85 - GAIGNAULT J.C. - Thèse Univ. Pharm. Paris, 1968-69, Série U, n° 471.
- 86 - GAULT H. - *Traité Chim. Org. Grignard*, XI (2), 1152-1193.
- 87 - GAULT H. et BLOCH R. - C.R. Acad. Sci. (Paris), 1964, 259, 1418.
- 88 - GAUTIER J.A. , MIOCQUE M. et MASCRIER-DEMAGNY L. - C.R. Acad. Sci. Paris, 1967, 264, 778.

- 89 - GAUTIER J.A., MIOCQUE M. et QUAN D.W. - C.R. Acad. Sc. Paris, 1964, 258, 3731.
- 90 - GAUTIER J.A., MIOCQUE M. et VIERFOND J.M. - C.R. Acad. Sci., 1967, 265, 1274-1276.
- 91 - GENESTE P. et LAMATY G. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, n° 2, 669.
- 92 - GEREBTZOFF M.A. - *Cholinesterases*, Pergamon Press, London 1959.
- 93 - GILL N.S., JAMES K.B., LIONS F. et POTTS K.T. - J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4923.
- 94 - GINSBERG H.F., LEDERMAN I. et PAPA D. - J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 4587.
- 95 - GOLDMAN D.S. et WAGNET M.J. - Biochim. Biophys. Acta, 1962, 65, 297.
- 96 - GORDON P.M., JOHNSON J.D. et ENGLISH A.R. - Antimicrobial agents and chemotherapy, 1965, 165.
- 97 - GOWENLOCK A.H., NEWBOLD G.T. et SPRING F.S. - J. Chem. Soc., 1945, 622.
- 98 - GREENBERG J.B., GALSTON A.W., SHAW C.N.F. et ARMSTRONG M.D. - Science, 1957, 125, 992.
- 99 - GROSS H. et FREIBERG J. - Chem. Ber., 1966, 99, 3260.
- 100 - GROSS H., GLOEDE J. et FREIBERG J. - Ann. Chem., 1967, 702, 68.
- 101 - HAMAMURA Y., OTSUKA M. et SUZUMOTO M. - J. Agr. Chem. Soc. Japan, 1948, 22, 24.
- 102 - *Handbook of Chemistry and Physics*, 50 th Ed., The Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio, 1969, 1970.
- 103 - HARRADENCE R.H. et LIONS F. - J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales, 1939, 73, 14.
- 104 - HARREL W.B. - Dissert Abstracts, 1967, 27, 3876.
- 105 - HARREL W.B. et DOERGE R.F. - J. Pharm. Sci., 1968, 57, 1989.
- 106 - HARRIES C., - Ber. Deut. Chem. Ges., 1903, 36, 1933.

- 107 - HEILBRON I. - « *Dictionary of Organic Compounds* », 4 th Ed., Eyre and Spottiswoode Publ. Ltd., London, 1965.
- 108 - HEINE H.W., WINSTEAD M.B. et BLAIR R.P. - J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 672.
- 109 - HELFERICH B. et RUSSE A. - Ber. Deut. Chem. Ges., 1923, 56, 759.
- 110 - HELLMANN H. et OPITZ G. - Chem. Ber., 1956, 89, 81.
- 111 - HELLMANN H. et OPITZ G. - Ann. Chem., 1957, 604, 214 ; 605, 141.
- 112 - HELLMANN H. et OPITZ G. - Chem. Ber., 1957, 8, 90, 15.
- 113 - HELLMANN H. et OPITZ G. - Angew. Chem., 1959, 68, 265.
- 114 - HELLMANN H. et OPITZ G. - « *α -Amino-Alkylierung* », Verlag Chemie, G M B M, Weinheim, Bergstr., 1960.
- 115 - HELLMANN H. et SCHRODER M. - Ann. Chem., 1962, 656, 85.
- 116 - HELLMANN H. et TEICHMANN K., - Chem. Ber., 1956, 89, 1134.
- 117 - HELLMAN H. et TEICHMANN K. - Chem. Ber., 1958, 91, 2432.
- 118 - HENRY L. - Bull. Acad. Roy. Bel., 1896, 32, 33.
- 119 - HENRY L. - Ber. 1905, 38, 2027.
- 120 - HORAK V., MICHL J. et ZUMAN P. - Tetrahedron Letters, 1961, 744.
- 121 - HOUBEN - WEYL - 1954, 7, (1), 416.
- 122 - HOUSE H.O., « *Modern Synthetic Reactions* », W.A. Benjamin Inc. New-York, 1965, 24,
- 123 - HOUSE H.O. et TROST B.M. - J. Org. Chem., 1964, 29, 1339.
- 124 - HUNSBERGER I.M. et TIEN J.M. - chem. Ind., 1959, 88.
- 125 - I.G. Farben (P. HEISEL), Brevet allemand, 627 481, 5 mai 1933.
- 126 - ISSEKUTZ B. et Coll. - Acta Physiol. Acad. Sci., 1954, 6, 95.
- 127 - JACQUIER R. et BOYER S., - Bull. Soc. Chim. Fr., 1953, (5), 20, 672, 794.

- 128 - JACQUIER R., MOUSSERON M. et BOYER S. - Bull. Soc. Chim., 1956, (5), 23, 1653.
- 129 - JULIA M. - « *Mecanismes électroniques en chimie organique* », Gauthier-Villars.
- 130 - *Kay-Fries Chemicals* (G. KESSLIN), Brevets E.U., 2 756 254, 28 sept. 1951 et 2 756 255, 10 octobre 1951.
- 131 - KENNEDY WALKER Th., SUBRAMANIAM V. et CHALLENGER F. - J. Chem. Soc., 1927, 130, 3044.
- 132 - KERFANTO M. - C.R. Acad. Sci., Paris, 1961, 252, 3457.
- 133 - KERFANTO M. - C.R. Acad. Sci., Paris, 1962, 254, 493.
- 134 - KERFANTO M. et JEGOU D. - C.R. Acad. Sci., Paris, 1965, 261, 2232.
- 135 - KERFANTO M., LE ROY P. et VENE J. - C.R. Acad. Sci., Paris, 1967, 264, C 232.
- 136 - KHULLAR K.K. et CHATTEN L.G. - J. of. Pharm. Sci., 1967, 56, n° 3, 328-332.
- 137 - KNOBLOCH H. - Biochem. Z., 1941, 307, 278.
- 138 - KOCHERGIN P.M., TITKOVA R.M. et TSYGANOVA A.M. - Brevet U.R.S.S., 164, 593, 19 Août 1964, Chem. Abstr., 62, 10 343 d.
- 139 - KOCHERGIN P.M., TITKOVA R.M. et TSYGANOVA A.M. - Khim. Farm. Zh., 1967, 1, (5), 30, Chem. Abstr., 67, 81 776.
- 140 - KODRIN A.N. et ZAIDLER Y.I. - Farmakol. Totsikol., 1968, 31, 4.
- 141 - KOHLER E.P. - Amer Chem. J., 1909, 42, 375.
- 142 - KORNBERG H.L. et BEEVERS H. - Biochim. Biophys. Acta, 1957, 26, 531.
- 143 - KORNBERG H.L. et BEEVERS H. - Nature, 1957, 180, 35.
- 144 - KORNBERG H.L. et KREBS H.A. - Nature, 1957, 179, 988.
- 145 - KREBS H.A. - Exposés Ann. Biochim. Méd., 1959, 21, 27.
- 146 - KUN KA.A. et SPOERRI P.E. - J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4676.
- 147 - LALOI-DIARD M., RUBINSTEIN M. et RUMPF P. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 3235.

- 148 - LARRAMONA H. - C.R. Acad. Sci., (Paris), 1952, 235, 66.
- 149 - LARRAMONA H. - C.R., Acad. Sci. (Paris), 1954, 488.
- 150 - LARRAMONA H. - C.R. Acad. Sci. (Paris), 1955, 240, 96 et 2544.
- 151 - LARRAMONA H. et TCHOUBAR B. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1953, C. 53.
- 152 - LATUER A.L. et SKILLEN A.W. - *Isoenzymes in Biology and Medicine*, Academic Press, London, and New-York, 1968.
- 153 - LECHAT P. - Thèse Doctorat en Médecine, Paris, 1956.
- 154 - LESPAIGNOL A. - *Cycles d'exposés de Pharmacie Chimique*, Lille, septembre 1957.
- 155 - LIEBERMAN S.V. et WAGNER E.C. - J. Org. Chem., 1949, 14, 1001.
- 156 - LEWY G.A. et NISBET H.B. - J. Chem. Soc., 1938, 1053.
- 157 - Mac LEOD C.M. et ROBINSON G.M. - J. Org. Chem., 1921, 119, 1470.
- 158 - MANNICH C. - Arch. Pharm., 1917, 255, 261.
- 159 - MANNICH C. et BAUROTH M. - Ber., 1922, 55, 3504.
- 160 - MANNICH C. et BAUROTH M. - Arch. Pharm., 1924, 262, 240.
- 161 - MANNICH C. et CHANG F.T. - Ber., 1933, 66, 418.
- 162 - MANNICH C. et DANNEHL M. - Arch. Pharm., 1938, 276, 206.
- 163 - MANNICH C. et HEILNER G. - Ber., 1922, 55, 356.
- 164 - MANNICH C. et KATHER B. - Arch. Pharm. 1919, 257, 18.
- 165 - MANNICH C., KOCH W., BORKOWSDY F. - Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1937, 70, 355.
- 166 - MANNICH C. et KROSCHE W. - Arch. Pharm. 1912, 250, 647.
- 167 - MANNICH C. et LAMMERING D. - Ber., 1922, 55, 3510.
- 168 - MANNICH C., MOHS - Ber., 1930, 63, 608.
- 169 - MANNICH C. et RISERT K. - Ber., 1924, 57, 1116.
- 170 - MEADOW J.R., BERGER J.E. et SCHERT R.W. - Chim. Thérap., 1968, 3, 253.
- 171 - MEDZIHRADESKY K. - Ann. Univ. Sci. Budapest. Chim., 1965, 7, 95.

- 172 - MERCIER F. et Coll. - J. Physiol., Paris, 1953, 45, 186.
- 173 - *Merck Index (The)*, 8 th Ed., Merck and Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 1968.
- 174 - MERZ K.W. - « Die Pharmazie », 1956, 11, 505.
- 175 - MIOCQUE M. - Bull. Soc. Chim., 1960, 5, 330.
- 176 - MIOCQUE M. - Annales pharmaceutiques françaises, 1969, 27, n° 5, 381-392.
- 177 - MOFFELT R.B. - Org. Synth., 35, 59.
- 178 - MOHRSCULTZ W. - Z. Elektrochem., 1926, 32, 434.
- 179 - MOUSSERON M., JACQUIER R. et CHRISTOL H. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1957, (5), 24, 346.
- 180 - NAKANISHI K. - « *Infrared absorption spectroscopy* » (practical), Holden-Day Inc., San Francisco et Nankodo Company Ltd., Tokyo, 1964.
- 181 - NALEC D., Dissert. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, 337.
- 182 - NISBET H.B. - J. Chem. Soc. (London), 1945, 126.
- 183 - NIVIERE P., TRONCHE P. et COUQUELET J. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, n° 12, 3658.
- 184 - *Nobel-Bozel* (L. GANDON) - Brevet français, 1 326 605, 31 mars 1962.
- 185 - NOBLES L. - J. Miss. Acad. Sci., 1962, 8, 36.
- 186 - NOBLES W.L. et BURCKHALTER J.H. - J. Am. Pharm. Assoc. Sci., Ed., 1958, 47, 77.
- 187 - NOBLES W.L. et POTTI N.D. - J. of. Pharm. Sci., 1968, 57, 1097.
- 188 - NOLTES A.W. et KOGL F. - Rec. Trav. Chim., 1961, 80, 1334.
- 189 - *Organic Electronic Spectral data*, vol. III, 1956-1957, Interscience Publishers, New-York, 1966.
- 190 - OROSHNIK W. et SPOERRI P.E. - J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3338.
- 191 - ORTH R.E., BENNETT J.W., MA O.H. et YOUNG L. - J. Pharm. Sci., 1968, 57, 1814.

- 192 - PARVATE J.A., BHAGWAT V.S. et NARGUND K.S. - J. Univ. Bombay, 1960, 28 A Pt. 5, 7 ; Chem. Abstr., 55, 18 661 c.
- 193 - PESEZ M., POIRIER P. et BARTOS J. - « *Pratique de l'Analyse organique colorimétrique* » p. 166, Masson et Cie, Ed., Paris, 1966.
- 194 - PETRENKO-KRITSCHENKO P. - Ber., 1909, 42, 3683.
- 195 - PETRENKO-KRITSCHENKO P. et PETROW W. - Ber, 1908, 41, 1692.
- 196 - PETRENKO-KRITSCHENKO P. et SCHOTTLE S. - Ber, 1909, 42, 2020.
- 197 - PETRENKO-KRITSCHENKO P. et ZONEFF N. - Ber. 1906, 39, 1358.
- 198 - PETROV. - Chem. Abstr., 1941, 35, 5873.
- 199 - PFLEIDERER W., GROZINGER L. et SAGI F. - Chem. Ber., 1966, 99, 3524.
- 200 - POSTOWSKY J.J. et LUGOWKIN B.P. - Ber. Deut. Chem. Ges., 1935, 68, 852.
- 201 - POTIER P., CAVE A., AHOND A. et KAN FAN C. - Communication orale (Journées de Chimie organique de la Société Chimique de France), Paris, 13 mars 1968.
- 202 - POTTI N.D. et NOBLES W.L. - J. of Pharm. Sci., 1968, 57, n° 9, 1487-1493.
- 203 - PROFFT E. - J. Prakt. chem., 1956, 4, 299.
- 204 - PROFFT E. et DECKERT M. - Arch. Pharm. Dtsch., 1968, 293, 854.
- 205 - RADIN N.S. et METZLER D.E. - Biochem. prep., 1955, 4, 60.
- 206 - RAO C.N.R. « *Chemical Applications of Infrared Spectroscopy* », Academic Press, New-York, 1963:
- 207 - RAPPEN L. - J. Prakt. Chemie, 1941, 157, 196.
- 208 - REGNIER J. - C.R. Acad. Sci., Paris, 1923, 177, 558.
- 209 - REGNIER J. - Thèse Doctorat en Médecine, Paris, 1929.
- 210 - REICHERT B. - Arch. Pharm., 1957, 290, 349.
- 211 - REICHERT B. - Arzneimittel Forsch., 1958, 8, 726.
- 212 - REICHERT B. - « *Die MANNICH Reaktion* », Springer Verlag, Berlin 1959.

- 213 - REICHERT B. et PARTENHEIMER. - Arch. Pharm. Dtsh., 1960, 293, 683.
- 214 - REICHERT B. et POSEMANN H. - Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges., 1937, 275, 67.
- 215 - REICHERT B. et POSEMANN H. - Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges., 1943, 281, 189.
- 216 - RIGBY W. - J. Chem. Soc., 1950, 1907.
- 217 - RIVIERE H. - Ann. Chim. Paris, 1960, 5, 1273.
- 218 - ROBINSON R. - J. Chem. Soc., 1917, 111, 762.
- 219 - RONCATO A. et MASCARELLO G. - Arch. Sci. Biol., 1937, 23, 281.
- 220 - ROSENMUND K.W. - Pharm. Zeit. Nachr., 1952, 88, 856.
- 221 - RUFFO A. - Bull. Soc. Chim. Biol., 1961, 43 (5-6), 705.
- 222 - RUFFO A. - Farmaco Ed. Sci., 1963, 18, 739.
- 223 - RUFFO A. - Bull., Soc. Chim. Biol., 1967, 49, (5), 461.
- 224 - RUFFO A., ADINOLFI A., BODILLON G. et CAPOBIANCO G. - Biochem. J., 1962, 84, 82 P.
- 225 - RUFFO A., ADINOLFI A. et ROMANO M. - Biochem. J., 1962, 84, 83 P.
- 226 - RUFFO A., TESTA E., ADINOLFI A. et PELIZZA G. - Biochem., J., 1962, 85, 588.
- 227 - RUFFO A., TESTA E., ADINOLFI A., PELIZZA G. et MORATTI R. - Biochem. J., 1967, 103, 19.
- 228 - RUNTI C., NISI C. et ULIAN F. - Boll. Chem. Farm., 1964, 103, 165.
- 229 - SAM J. et MOZINGO J.R. - J. Pharm. Sci., 1969, 58, 8.
- 230 - SAVOSTIANOFF D. - C.R. Acad. Sci., Paris, 1966 (c), 263, 605.
- 231 - SAVOSTIANOFF D. - Thèse Sciences Physiques, Paris, 1968.
- 232 - SCHAFER H. et TOLLENS B. - Ber., 1906, 39, 2181.
- 233 - SCHLIGMANN, FOX et SARBER - J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4835.

- 234 - SCHULTZ E.M. et BICKING J.B. - J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 1128 .
- 235 - SCIORTINO T. et DU BAN G. - Boll. Chim. Farm., 1966, 105, 807.
- 236 - SELIM M., GAULT H. et DELAHAYE J. - C.R. Acad. Sci., Paris, 1963, 257, 4191.
- 237 - SINGH G.B., AGARWAL S.P. et DIXIT B.B. - Indian J. Pharm., 1967, 29, 206.
- 238 - SMITH V.M. - Arch. Biochem., 1949, 22, 275.
- 239 - SOBCHUK B.A., - Trudy L'VOV med. Inst., 1957, 12, 87 ; chem. Abstr., 54, 2348 i.
- 240 - STRAUB F.B. - Biochem. J., 1940, 34, 483.
- 241 - SWAMINATHAN S. et RANGANATHAN S. - J. Org. Chem., 1957, 22, 70.
- 242 - TABER D., BECKER E.I. et SPOERRI P.E., - J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 776.
- 243 - TAFEL J. et FRIEDRICHS G. - Ber. Deut. chem. Ges., 1904, 37, 3187.
- 244 - TAUB W. et VROMEN S. - Brevet anglais 1 044 338, 28 septembre 1966.
- 245 - TAYLOR E.D. et NOBLES W.L - J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1960, 4, 317.
- 246 - TCHOUBAR B. - « *Les mécanismes réactionnels en Chimie Organique* », Dunod Ed., Paris, 1960, p. 168.
- 247 - TEKAM J.M. - Thèse 3e cycle Sciences, Strasbourg, 1969.
- 248 - TOMMILA E. - Ann. Acad. Sci. Fennicac, 1933, A. 38 (6), 55 pp.
- 249 - TRAUBE W. - Ber. Deut. Chem. Ges., 1907, 40, 4942.
- 250 - TRONCHE P., BASTIDE P. et DASTUGUE G. - Thérapie, 1962, XVII, 1369.
- 251 - TSEOU H.F. - Compt. Rend., 1931, 192, 1242.
- 252 - TSEOU H.F. et YANG C.T. - J. Org. Chem., 1939, 4, 123.
- 253 - UNKOVSKII B.V., PSAL'TI F.I., BADOSOV E.P. - Zh. Org. Khim., 1968, 4, (9), 1546.

- 254 - UPTON C.M. - Dissert. Abstr., U.S.A., 1959, 20, 1179.
- 255 - VAN DE KAMP et MOSSETIG - J. Am. Chem.Soc., 1936, 58, 1568.
- 256 - VAN MARLE C.M. et TOLLENS B. - Ber. 1903, 36, 1351.
- 257 - VARGHA L. et REMENYL M. - J. Chem. Soc., 1951, 1068.
- 258 - VARMA R.S., ALI B. et PARMAR S.S. - J. Med. Chem., 1970, 13, 147.
- 259 - VARMA R.S. et NOBLES W.L. - J. Heterocyclic chemistry, 1966, 3, 462.
- 260 - VARMA R.S. et NOBLES W.L. - J. Pharm. Sci., 1968, 57, 1251.
- 261 - VARMA R.S. et NOBLES W.L. - J. Pharm. Sci., 1968, 57, 1801.
- 262 - VAURY J. - Thèse Univ. Pharm., Clermont-Ferrand, 1963.
- 263 - VIELES P. et BADRE R. - Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 247.
- 264 - VINCENT D., SEGONZAC G. et SESQUE G. - Rev. fr. Et. Clin. Biol., 1961, 6, 1083.
- 265 - WAGNER E.C. - J. Org. Chem., 1954, 19, 1862.
- 266 - WALTER R., THEODOROPOULOS D. et PURCELL T. - J. Org. chem. 1967, 32 (5), 1649.
- 267 - WERBER G. et BUCCHERI F. - Gazz. Chim. Ital., 1966, 96 (4), 465.
- 268 - WERBER G., BUCCHERI F. et CUSMANO S. - Atti. Acad. Sci. Lettere Arti. Palermo, 1963-64 (IV), 24, 117.
- 269 - WERNER W. et MUHLSTADT M. - Ann. Chem., 1966, 693, 197-200.
- 270 - WILEY P.F. - J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4326.
- 271 - WILSON I.B. - *The Enzymes* , Academic Press, New-York and London, 1960, 4, 501.
- 272 - WILSON W. et KYI Z. - J. Chem. Soc. 1952, 1321.
- 273 - WINSTEIN S., JACOBS T.L., SEYMOUR D. et LINDEN G.B. - J. Org. Chem., 1946, 11, 215.
- 274 - WOOL F.J. et WEIJLARD J. - Org. Synth., 1955, 35, 18.

275 - WONG D.T.O. et AJL S.J. - J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3230.

276 - ZEJC A. et GROSS Z. - Dissert. pharm. pharmacol., 1968, 20, 53.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

I - Généralités sur l'amino-alcoylation	5
II - Les bases de MANNICH en Chimie Thérapeutique	17
III- La réaction de MANNICH au départ des cétones	33
IV- L'acide glyoxylique	53

RECHERCHES PERSONNELLES

I - <u>Partie Théorique</u>	68
A) Aminoalcoylations avec l'acide glyoxylique	71
B) Accès aux amino-2 aryl-4 butanolides-4	79
II - <u>Partie expérimentale</u>	87
I - Etudes chimiques.....	89
A) Matières premières	89
B) Synthèse des acides amino-2 aryl-3 propioniques	101
C) Préparation des amino-2 aryl-4 butanolides-4	118
II - Etude des structures	127
A) Spectres ultra-violets	128
B) Spectres infra-rouges	129
III- Etudes biologiques	139
A) Activité anesthésique locale	140
B) Activité antibactérienne	143
C) Action sur les systèmes enzymatiques	156
CONCLUSIONS	163
BIBLIOGRAPHIE	167

DEUXIEME THESE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

ANTIMITOTIQUES EXTRAITS DES VEGETAUX SUPERIEURS
